

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Лапта С. И., Лапта С. С., Соловьева О. И.

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНОЕ
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ
ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

Монография

**Авторы: Лапта С. И.
Лапта С. С.
Соловьева О. И.**

Відповідальний за випуск Лапта С. І.

Харков, ХНЭУ, 2009

ББК 22.12
Л 24
УДК 519.876.5

Рецензенты: зав. отделом ИРЭ им. А. Я. Усикова НАН Украины, чл.-кор. НАН Украины, доктор физ.-мат. наук, профессор В. А. Ямпольский; профессор кафедры общей физики Черновицкого национального университета им. Юрия Федьковича, доктор техн. наук, профессор А. Г. Шайко-Шайковский; зав. кафедрой проектирования медико-биологической аппаратуры Винницкого национального технического университета, доктор техн. наук, профессор С. М. Злепко

*Рекомендовано до видання рішенням вченої ради Харківського
національного економічного університету
Протокол № 9 від 24.02.2009 р.*

Л 24 Лапта С. И.

Функционально-структурное математическое моделирование сложных гомеостатических систем. Монография / С. И. Лапта, С. С. Лапта, О. И. Соловьева. – Харків : Вид. ХНЕУ, 2009. – 328 с. (Рос. мов)

Основу монографии составляют работы авторов по теории математического моделирования сложных гомеостатических систем, детальное структурирование которых затруднительно. Они широко распространены в природе, технике и в общественных отношениях. Предложен новый метод их исследования, отличающийся проведением их структуризации в функциональном аспекте. Получены новые виды математических моделей, усовершенствованы методы, средства математического компьютерного моделирования, вычислительные методы.

© Лапта С. И., Лапта С. С., Соловьева О. И., 2009

© Харківський національний

економічний університет, 2009

Введение

Всякий раз, коли та чи інша наука переходить від етапу простого споглядання дійсності до етапу абстрактного мислення, усвідомлення цієї дійсності на абстрактному рівні, неминуче виникають передумови для використання в науці математичних методів.

В. М. Глушков [52]

Хотя научному термину "математическое моделирование", означающему "приближенное описание какого-либо класса явлений внешнего мира, выраженное с помощью математических символов" [149], еще менее века, под него подпадают все математические практические приложения, предпринимавшиеся, начиная с глубокой древности.

В настоящее время соответствующие актуальные задачи относятся к исследованию открытых сложных систем различной природы, то есть систем, которые невозможно полностью выделить (изолировать) из окружающей среды, которые связаны с ней материальными и энергетическими потоками. При этом подробное детальное структурирование таких систем в экологии, в экономике и в медицине, как правило, недостижимо, а в сложных технических системах, хотя принципиально и возможно, но часто просто нецелесообразно.

Кроме того, данные их экспериментального внешнего исследования обычно имеют интегральный характер и не позволяют объективно и эффективно описать внутренние процессы, реально определяющие поведение этих систем. В принципе, пересчет экспериментальных данных, не представляющих непосредственного интереса, которые удалось измерить, на те, которые необходимы для характеристики поведения системы, можно было бы провести с помощью ее математической модели, связывающей эти переменные.

Однако чрезмерная сложность таких систем, гипотетичность их концептуальных моделей, являющихся основой их математического моделирования, ограниченные возможности получения их экспериментальных данных, привели к неэффективности простого применения к ним традиционных математических подходов и методов, потребовали их модификации к новым специфическим условиям.

Очевидно, что успешной разработке математической модели исследуемой сложной системы должно предшествовать ее всестороннее эмпирическое изучение, формирование подробной концептуальной модели. Поэтому, пока в какой-либо конкретной науке такой ясности еще нет, эпизодические попытки применения в ней математических методов будут заведомо неэффективными. Кроме того, многочисленные, уже имеющиеся, математические модели сложных систем [20; 27; 30; 44; 45; 51; 55; 85; 88; 89; 143; 144; 153 – 155; 162; 163; 179; 192; 217; 218; 241] в большинстве оказались ограничено пригодными для практического применения. Они либо формально-функциональные, что недостаточно для решения теоретических и практических задач, требующих более глубокой обработки экспериментальных данных на основе знания внутренних свойств сложной системы, или номинально содержательные структурно-функциональные, но неэффективные вследствие гипотетичности и громоздкости. Их реализация связана с сопутствующими проблемами сходимости и устойчивости решения систем дифференциальных уравнений высокого порядка [154; 224]. Эти обстоятельства настолько повышают объем вычислений, что их трудно провести даже на современных мощных ЭВМ.

Однако для таких систем типичным является существование устойчивых равновесных состояний, к которым они гомеостатически возвращаются после прекращения действия возмущающих факторов. При решении практических задач описание этого главного в их поведении гомеостатического свойства вовсе не нуждается в столь глубокой детализации их математических моделей, приводящей к громоздкости. С другой стороны, такое упрощение можно рассматривать также и как первое приближение в их теоретическом моделировании.

Хотя сложные гомеостатические системы широко распространены в различных сферах природы, техники и общественных отношений, пока они глубже всего исследованы на концептуальном уровне в физиологии и в медицине, где впервые и было введено это понятие гомеостаза. При этом наибольшей ясности в понимании работы гомеостатической системы удалось достичь в эндокринологии, точнее в функционировании системы регуляции углеводного обмена. Поэтому при развитии общей теории математического моделирования сложных

гомеостатических систем представляется целесообразным проводить его на примере физиологической системы углеводного обмена.

Раздел 1. Проблема математического моделирования сложных гомеостатических систем с недостаточной структурированностью для возможности их детального описания

Актуальность исследования сложных динамических систем (сложно устроенных и сложно функционирующих объектов, для точного описания поведения которых недостаточно их представление как единого целого) обусловлена их широкой распространенностью в различных сферах природы, техники и общественных отношений [6; 7; 26; 27; 30; 34; 36; 44; 45; 51; 53 – 57; 85; 87 – 89; 93; 139; 143; 144; 153 – 155; 157; 159; 162; 163; 166; 171 – 175; 179; 191; 192; 208; 212; 213; 217; 218; 223; 238; 241; 248]. Поэтому сложные динамические системы уже давно являются объектом исследования во многих отдельных областях науки, а в последние десятилетия – в двух близких, частично пересекающихся, научных направлениях: в математическом моделировании и в системном анализе, в которых обобщается математико-методологическая основа для решения конкретных задач моделирования таких систем.

Одним частным, однако, типичным и, по-видимому, наиболее интересным для практических приложений свойством, которым обладают сложные динамические системы, является наличие у них некоторых устойчивых равновесных состояний, к которым они обязательно возвращаются посредством саморегуляции (обусловленной внутренними процессами) при выведении из них сторонними возмущающими факторами после прекращения их действия. Строго говоря, время наблюдения, возмущение и вызванное им отклонение, должны быть при этом достаточно малы относительно некоторых характерных величин. Иначе могут проявиться альтернативные, также присущие сложным системам, синергетические свойства развития с изменением самих равновесных состояний.

Описание этого свойства самосохранения равновесного состояния сложной гомеостатической системы вполне достаточно для решения большинства практических вопросов, связанных с ее функционированием.

С другой стороны, его можно рассматривать и как первое приближение в ее всестороннем теоретическом математическом моделировании.

1.1. Аналитический и целостный подходы к математическому моделированию сложных динамических систем, обладающих свойством гомеостатичности

1.1.1. Аналитический и целостный подходы к математическому моделированию

В истории всей науки отчетливо прослеживаются два принципиально различных подхода к исследованию природных явлений: феноменологический (целостный) и аналитический (структурный). При первом из них объект изучения рассматривается как таковой без выяснения его внутренней структуры. Этот поверхностный подход характерен для начального этапа становления каждой естественной науки, когда решаются скорее не теоретические, а практические задачи. Однако в каждом конкретном случае он может иметь различную реализацию как в виде концептуальных, так и в виде математических моделей, которые до недавнего времени, подчеркивая их научную важность и значение, было принято называть "законами". В качестве примера можно указать эмпирическое установление законов термодинамики в 18 – 19 веках, без знания которых был бы невозможен технический прогресс [198].

В дальнейшем логика последовательного развития науки потребовала выяснения первопричин эмпирических законов. Это привело к расчленению объекта исследования на составные элементы с целью изучения тонких закономерностей на более глубоком уровне понимания и получило название аналитического метода. Примером его применения, дополняющим предыдущий пример, является построение статистической теории идеального газа в конце 19 века [198]. Естественно, что в конечном итоге научный и практический интерес представляет сам объект, а не его отдельные части, и что результаты, полученные аналитическим методом, должны обобщать эмпирические законы. И наоборот, тонкая аналитическая теория должна их содержать как частный предельный случай. Все это выполняется как в приведенном выше примере, так и во всей истории физики и химии, где

результаты анализа как бы автоматически интегрируются в целостную картину.

Поэтому вплоть до середины 20 века в науке господствовало мнение, что аналитический метод занимает в ней универсальное императивное положение. С ограниченными его возможностями столкнулись при применении успешно развитых в физике и в технике точных методов количественного анализа в других областях науки с принципиально более сложными объектами исследования – в биологии, в экономике, при изучении закономерностей общественных отношений. В связи с их сложностью и недостаточным уровнем развития концептуальных представлений о них как о целом, уже первые попытки их математического описания, в отличие от физики и химии, предпринимались сразу для их отдельных, значительно более простых частей, что соответствует аналитическому подходу. К ним относятся исследование Л. Эйлером в конце 18 века системы кровообращения [112; 153] и математическая модель возбуждения нервной ткани гальваническим электричеством, предложенная Г. Кирхгофом в середине 19 века [8]. Позже математические модели элементов нервной системы разрабатывались выдающимися физиками и математиками того времени: В. Нернстом [153], П. П. Лазаревым [112; 113], Н. Рашевским [179], А. Ходжкином и Б. Катцем [8], А. Ходжкином и А. Хаксли [8]. Высокий научный уровень и общепризнанная значимость последнего из этих исследований были отмечены Нобелевской премией по физиологии в 1964 году.

Однако на уровне всего организма еще не было получено ничего подобного этим выдающимся научным достижениям в математическом описании фундаментальных законов жизни на микроуровне, примыкающем к объектам химии и физики. Между ними возник всевозрастающий разрыв, препятствующий внедрению новых научных достижений в практику. Образно говоря, к середине 20 века в науке, прежде всего в ее биомедицинских разделах, "за деревьями перестали видеть лес". Стала очевидна потребность в новом целостном подходе к объяснению многочисленных разрозненных данных, полученных ранее аналитическим методом. Как ответ на нее в 1948 году возникла кибернетика – новая наука "об управлении и связи в животном и машине", названная так ее создателем математиком Н. Винером [44].

Он предложил новый системный подход для решения проблемы, актуальной не только для биологических наук, но также и для экологии, экономики, и для всех реальных, в том числе и технических объектов, описание которых с одной стороны нуждается в некоторой структуризации, а с другой стороны – в подробно детализированном виде недостижимо на современном уровне развития науки или затруднительно по каким-либо причинам. Этот подход претендовал на сочетание достаточно глубокого уровня структурирования, присущего аналитическому подходу, с цельностью описания объекта исследования. В соответствии с кибернетическим подходом Н. Винер предложил простую модель саморегуляции на основе отрицательной обратной связи без выяснения и учета ее внутренних закономерностей, узловых механизмов, то есть рассматривая ее на нулевом уровне "черного ящика" (рис. 1.1).

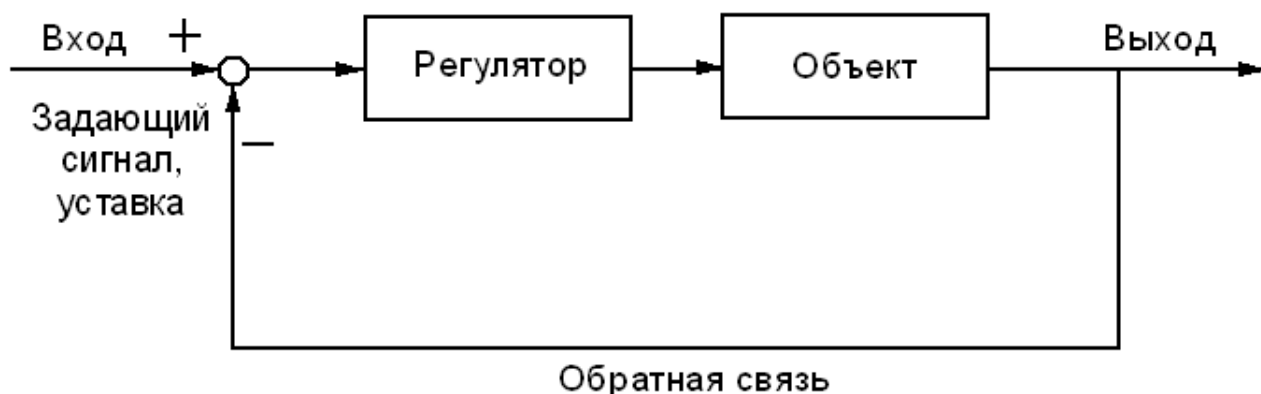


Рис. 1.1. Схема автоматического регулятора по отклонению, предложенная Н. Винером для моделирования гомеостатической регуляции в организме (в адаптации В. И. Новосельцева [163])

При этом идея кибернетического подхода, предложенного Н. Винером, не была абсолютно новой. Ее элементы, сформулированные не в столь общем и определенном виде, можно видеть в "Теории функциональной системы", опубликованной ранее известным физиологом академиком П. К. Анохиным [7] (1935 г.), и в первых математических моделях в экологии: модели динамики роста народонаселения П. Ферхлюста [275] (1838 г.), моделях явления межвидовой конкуренции, разработанных А. Лоткой [261] (1925 г.), а также независимо от него В. Вольтерра [46, 276] (1926 г.). Особый

интерес при этом представляет математический аппарат В. Вольтерра в виде интегральных уравнений, названных его именем, в связи с его дальнейшим использованием в задачах математического моделирования сложных гомеостатических систем.

Известно, что кибернетика возникла в связи с потребностями в целостном системном подходе, прежде всего, в медико-биологических науках, на основе уже сформировавшейся и получившей техническую реализацию теории автоматического регулирования. Предполагалось [57], что это будет взаимообогащающее межотраслевое сотрудничество "на стыке наук", которому будут свойственны не только задачи синтеза, как у предшественницы кибернетики – теории автоматического регулирования, но также и задачи анализа, без которых немыслима современная наука. В частности, в медико-биологических науках появилась надежда на упорядочение с помощью кибернетического системного подхода многочисленных разрозненных результатов, полученных ранее аналитическими методами, на преодоление разрыва между аналитическим и целостным подходами, между достигнутыми в них уровнями понимания при углублении физиологической адекватности последнего.

Следует заметить, что целостный кибернетический подход самого Н. Винера и его ранних последователей [44; 51; 241; 156] предусматривал и позволял его развитие в направлении не морфологического, а функционального структурирования описываемой системы с выяснением содержательного смысла ее элементов. Как отмечено П. К. Анохиным, это "позволило бы добиться главного в исследовательском процессе: удержания в руках целого, когда анализируются части этого целого" [6]. Однако после первых многообещающих работ создателей кибернетического подхода, в дальнейшем вместо необходимого последовательного функционального структурирования описываемой системы "сверху вниз" его стали "обобщать" вопреки его сути и духу в рамках аналитического метода, применяя его к отдельным узлам системы, пытаясь затем синтезировать результаты "снизу вверх" в ее общую модель. При этом столкнулись с непреодолимыми до сих пор проблемами гипотетичности, идентификации, сходимости и устойчивости решения соответствующих дифференциальных уравнений высокого порядка [8; 55 – 57; 89; 153; 162; 163].

С другой стороны, сведение кибернетического подхода к формальным методам синтеза теории автоматического управления и системного анализа еще более ограничило его возможности в медико-биологических науках. При этом уже не ставился вопрос об истинной физиологии процессов, как устроена соответствующая физиологическая система. Вместо этого, используя различные ее внешние аналогии с техническими устройствами, конструировали искусственную систему, которая могла бы выполнять в тех или иных аспектах те же функции. То есть вместо вопроса, свойственного науке, "Что представляет собой данная физиологическая система?" отвечали на другой вопрос: "Как она могла бы быть устроена?" [156]. В частности, при описании осцилляционного характера возвращения сохраняемой физиологической переменной к гомеостатическому значению его моделировали, используя лишь внешне подобные технические аналогии с классическим гармоническим осциллятором, обыкновенным дифференциальным уравнением 2-го порядка. Естественна низкая, неудовлетворительная степень адекватности моделей, полученных таким формальным способом, которые более обоснованно следует называть аппроксимациями, ограниченно пригодными в отдельных частных случаях.

Следует заметить, что Н. Винер предложил свой целостный подход математического описания систем на основе подмеченной общности саморегуляции по принципу обратной отрицательной связи в различных технических системах: в относительно простых – термостате и регуляторе скорости паровой машины при изменении нагрузки, в сложной технической системе, предназначенной для стабилизации механизма управления курсом корабля, а также в физиологической системе управления человеком своим телом.

1.1.2. Свойство саморегуляции систем различной природы

Саморегуляция динамической системы подразумевает наличие у нее устойчивого равновесного состояния и стремление возвращения к нему после прекращения возмущающих воздействий, выводящих из него. При этом природа такого устойчивого равновесного состояния системы и факторы, приводящие ее к нему, могут иметь различную природу: хорошо известную или еще не вполне изученную. Кроме того,

саморегулирующаяся система может быть замкнутой, изолированной от внешней среды после воздействия возмущения, и открытой, непрерывно связанной с окружающим пространством вещественными и энергетическими потоками. В первом случае равновесное состояние в системе определяется только внутренними факторами, во втором – оно является результатом динамического равновесия различных противоположно направленных внутренних процессов и внешних потоков.

В механике и в технике, где состав и структура саморегулирующейся системы, а также законы функционирования ее элементов исчерпывающе известны, в принципе допустимо ее полное аналитическое интегрально-синтетическое описание, из которого, в частности, будет следовать и свойство саморегуляции. Однако для очень сложных технических систем такое детальное описание затруднительно и нецелесообразно. Еще более проблемной является ситуация в физиологии, в экологии и в экономике, где элементарные законы еще не достаточно исследованы и поэтому носят гипотетический характер. Более того, даже состав такой системы может быть не вполне детализирован. Безотносительно данных различий общим для всех этих саморегулирующихся систем является само свойство саморегуляции. Оно состоит в том, что динамика возвращения системы к некоторому стабильному равновесному ее состоянию определяется ее же текущим состоянием, вернее его отклонением от этого равновесного состояния.

При этом характер переходного процесса возвращения динамической системы к равновесному состоянию может быть монотонным, аperiodическим либо осцилляционным. Осцилляционный переходный процесс имеет большое познавательное и практическое значение, поэтому он давно привлекает внимание исследователей. Он нашел широкое применение в различных технических устройствах, прежде всего, в виде механического маятника и в виде радиотехнического колебательного контура. Саморегулирующиеся системы с осцилляционным возвращением к равновесному состоянию встречаются часто в технике [84] (в том числе в системах автоматического управления), в экологии [191; 212], в экономике [238], а также и в физиологии [3; 54; 140; 147; 157].

Как следует из наблюдений, осцилляционный переходный процесс возвращения саморегулирующейся системы к равновесному состоянию после прекращения действия внешних возмущающих факторов, в свою очередь, может быть двух принципиально разных видов (рис. 1.2).

В первом случае (рис. 1.2.а)) на протяжении всего переходного процесса его кривая близка к синусоиде с экспоненциально убывающей амплитудой. Во втором (рис. 1.2.б)) – характер кривой комбинированный: с течением времени он постепенно изменяется от чисто экспоненциально убывающего к осцилляционно-затухающему.

1.1.3. Гомеостаз

По-видимому, самым характерным свойством живых организмов, которое отличает их от неживой природы, является их изменчивость в непрерывно протекающих обменных процессах с внешней средой. Однако при этом удивительным образом повторяются одни и те же процессы, сохраняются форма и структура каждого организма, структура и функции отдельных его органов. Относительно постоянными остаются также существенные переменные внутренней среды биосистемы при наличии возмущающих влияний со стороны внешней среды. В частности, в норме устойчиво сохраняются частота пульса, частота дыхания, солевой и водный состав тела, его температура, давление, pH крови, ее биохимический состав, в том числе концентрация глюкозы в ней. В этом состоит условие независимости существования живого организма от окружающей среды, с которой у него, тем не менее, происходит постоянный вещественный и энергетический обмен. Для эффективного функционирования клетки организма нуждаются в постоянстве условий их существования, которое и обеспечивается внутри организма специальными механизмами.

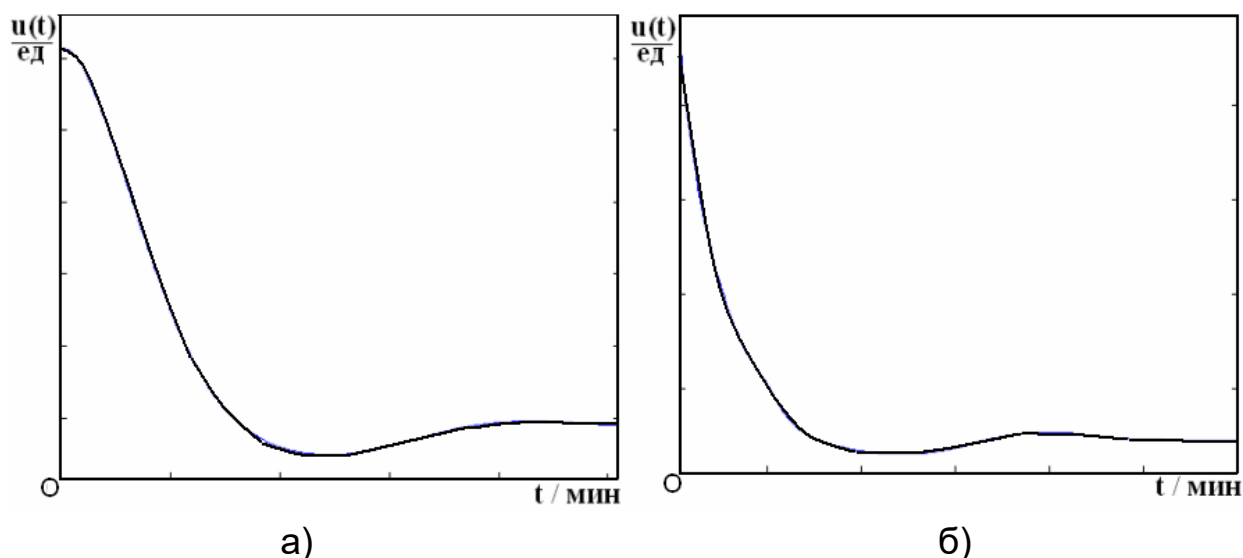


Рис. 1.2. Два разных вида кривой переходного процесса саморегуляции к равновесному состоянию: а) – гармонически затухающий, б) – экспоненциально убывающий с осцилляциями

В связи с тем, что механизм саморегуляции и само это свойство в физиологии представлялось принципиально отличным от наблюдаемого в механике, для его обозначения У. Кэнноном был введен (1929 г.) специальный термин – "гомеостаз": "Постоянные условия, которые поддерживаются в организме, можно было бы назвать равновесием. Это слово, однако, имеет довольно точное значение для относительно простых физико-химических состояний в замкнутых системах, где уравниваются известные силы. Координированные физиологические процессы, которые поддерживают большинство установившихся состояний в организме, настолько сложны и специфичны для живых существ, включая, возможно, мозг и нервы, сердце, легкие, почки и печень, работающие совместно, что я предложил специальное обозначение для этих состояний – гомеостазис (гомеостаз). Это слово не предполагает чего-то установленного и неподвижного, застывшего. Оно означает – состояние, которое может меняться, но которое относительно постоянно" [248].

Таким образом, понятие "гомеостаз", не объясняя сущности сохранительных механизмов в живом организме, отражает лишь само их наличие, обеспечивающее постоянство параметров его внутренней среды, их малые и кратковременные отклонения от равновесных

значений при больших внешних возмущениях, быстрое восстановление нормальных внутренних условий.

Для поддержания гомеостаза в организме существуют эффективные, подстраховующие друг друга за счет дублирования, нейрогормональные регуляторные механизмы. Они включаются при отклонениях показателей существенных переменных внутренней среды биосистемы от их гомеостатических значений и обеспечивают изменение скоростей непрерывно протекающих в организме процессов, а также аккумуляцию веществ для сохранения соответствия между "спросом" и "предложением".

Представляет интерес, что после прекращения воздействия внешних возмущающих факторов переходные процессы гомеостатических регуляций, обеспечивающие возвращение сохраняемых внутренних переменных к их равновесным значениям, в норме имеют, как правило, слабо осцилляционный характер. Это напоминает известное техническое решение быстрого слабо колебательного окончательного установления положения стрелки измерительного прибора с помощью специального сконструированного демпферного устройства, а также выполняющее аналогичную функцию устройство в подвеске колес автомобиля. Повидимому, в процессе естественного отбора именно такой тип переходных процессов был "найден" природой для обеспечения наиболее быстрой и эффективной саморегуляции.

Понятие гомеостаза в дальнейшем было расширено. Введенное первоначально в физиологии для целого организма, оно было распространено также на его отдельные относительно независимые подсистемы, а затем и на другие биосистемы, прежде всего в экологии, на сложные системы в экономике и даже в технике, которые не поддаются строгому детальному анализу [56; 57]. Этот термин применяют сейчас как к самому состоянию "равновесия" в сложной системе, так и к процессам, которые его обеспечивают.

1.2. Методы математического моделирования сложных систем

Как продемонстрировано в подразделе А.1 Приложения работы ("Системный подход к математическому моделированию"), метод моделирования занимает особо важное, всевозрастающее по значению место в естественных науках по мере их развития. При этом для количественного исследования динамических систем наиболее подходящим является метод математического моделирования.

1.2.1. Краткая характеристика этапов математического моделирования сложных систем

В подразделе А.2 Приложения приведена характеристика этапов математического моделирования сложных систем. Они включают в себя предварительный этап постановки задачи, проведение экспериментов и статистическую обработку их результатов, определение сложности и организации системы и завершаются выбором адекватного математического аппарата, а также идентификацией математической модели сложной системы. При этом как уже давно выяснено [27; 30; 44; 55; 85; 88; 89; 143; 144; 153 – 155; 162; 163; 179; 217; 218], в сложных системах существует обширный класс гомеостатических процессов, имеющих причинный или детерминированный характер, которые адекватно описываются дифференциальными или интегральными уравнениями. Завершающий этап идентификации математической модели, который заключается в выборе класса математической модели, вида модели в выбранном классе, в выборе критериев ее соответствия оригиналу, методов и алгоритмов нахождения значений параметров модели, предусматривает ряд последовательных подэтапов, которые обычно объединяют в две основные процедуры: структурной и параметрической идентификации.

Критерии близости модели к моделируемому объекту, как на этапе параметрической, так и на этапе структурной идентификации состоят, так или иначе, в сопоставлении значений их выходных переменных $X^O(t)$ и $X^M(t, Z)$ при одинаковых внешних воздействиях $V(t)$: по их невязке по модулю или по невязке в среднеквадратическом виде. Приспособление и подстройку модели в процессе такой идентификации вектора ее параметров $Z = (\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \dots, \alpha_B)$ можно изобразить в виде блок-схемы, приведенной на рис. 1.3. При этом используется критерий максимальной адекватности математической модели объекту

исследования в соответствии с имеющимися общими представлениями и результатами всех экспериментов, проведенных со сложной системой.

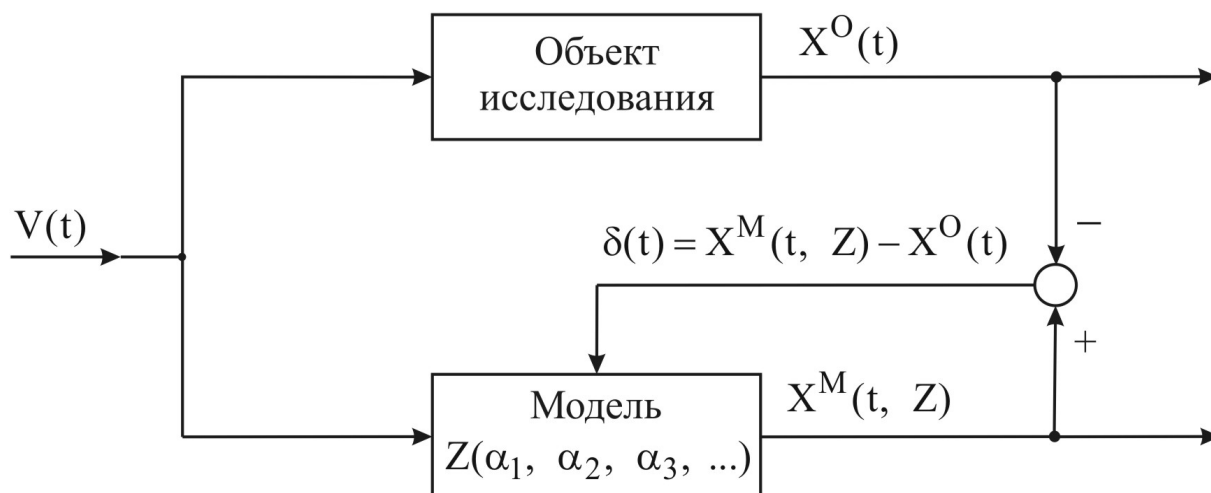


Рис. 1.3. Блок-схема идентификации модели по невязке откликов ее и объекта на внешнее воздействие $V(t)$

1.2.2. Структурная идентификация модели сложной системы

1. Общая постановка задачи структурной идентификации.

Выбор структуры математической модели сложной системы проводится в зависимости от поставленной задачи моделирования. Теоретическое моделирование имеет цель исследования сложной системы на более-менее глубоком уровне ее структурирования. При решении задач прикладного характера в этом обычно нет необходимости, достаточно лишь, чтобы модель выбранной структуры удовлетворительно воспроизводила экспериментальные данные. Поэтому для этапа структурной идентификации при моделировании сложных систем в настоящее время номинально разработана иерархическая система подходов по глубине и степени отражения их структуры и свойств.

Самый простой из них, поверхностно-функциональный подход целостного аппроксимационного описания основной выходной функции (вектора выходных переменных) сложной системы, воспринимаемой "черным ящиком". Он реализован при построении многочисленных моделей отдельных сложных систем, используемых в научных и прикладных исследованиях. Однако после идентификации такой модели по соответствующим экспериментальным данным она становится

пригодной для воспроизведения лишь только их, новые данные требуют проведения ее идентификации повторно.

Все остальные предложенные до сих пор математические модели сложных систем были получены в рамках структурно-функционального подхода при морфологическом расчленении исследуемой системы и применении к описанию ее частей того же функционального подхода. При этом альтернативный функционально-структурный подход к математическому моделированию сложных систем, предусматривающий проведение содержательного структурирования системы не в морфологическом, а в функциональном аспекте, хотя номинально и был известен как гипотетически перспективный подход [153], однако до сих пор реально не разрабатывался. Еще один номинально возможный, самый глубокий из всех подходов к математическому моделированию принципиально сложной системы на основе знания ее детальной морфологии и фундаментальных законов природы, на современном уровне развития науки является, по-видимому, недостижимой целью.

Несмотря на их многочисленность, все предложенные до сих пор функциональные и структурно-функциональные математические модели сложных систем оказались ограниченно пригодными для практического применения. Они либо поверхностные и формально-функциональные, что недостаточно для решения многих теоретических и практических задач, требующих глубокой обработки экспериментальных данных на основе знания внутренних свойств сложной системы, либо номинально содержательные структурно-функциональные, но неэффективные вследствие гипотетичности и громоздкости. Их реализация обычно связана с сопутствующими проблемами сходимости и устойчивости решения систем дифференциальных уравнений высокого порядка.

Отмеченные обстоятельства настолько повышают необходимый объем вычислений с предложенными моделями сложных систем, что его трудно провести даже на современных мощных ЭВМ.

2. Формальные методы структурной идентификации. Для проведения структурной идентификации были предложены формальные машинные методы путем полного перебора уравнений различной структуры в процессе поэтапного повышения их сложности (увеличения

числа параметров), что особенно удачно было разработано А. Г. Ивахненко для алгебраических моделей [88].

В качестве критериев адекватности используются минимум средней квадратической ошибки между теоретическими и экспериментальными значениями, найденными отдельно на их "обучающем" и "проверочном" подмножествах. При этом выбор структуры математической модели полностью автоматизируется и не предполагается вмешательство человека. Однако опыт синтеза алгебраических моделей таким машинным способом на современной вычислительной технике показал, что полный перебор всех вариантов структуры математической модели в связи с большим объемом вычислений может быть проведен не более, чем для семи параметров. Кроме того, оказалось, что полученная таким способом структура модели существенно зависит от способа разбиения исходного информационного массива на обучающий и проверочный подмассивы, что эвристически осуществляется человеком. К тому же типичным является положение, когда оптимальная с точки зрения формальных критериев структура модели хорошо аппроксимирует использованные при идентификации экспериментальные данные, но при выходе за их пределы дает качественно неверные содержательные результаты [154].

Подобный способ простого перебора всех возможных вариантов структуры математической модели при ее идентификации по экспериментальным данным был предложен и в классе дифференциальных уравнений с постепенным их усложнением от линейного типа к нелинейностям в виде полиномов нескольких переменных. Поскольку в этом процессе усложнения модели число ее параметров может превысить объем экспериментальных данных, А. Г. Ивахненко разработал специальный метод группового учета аргументов (МГУА) для поэтапной идентификации их значений [88].

Однако, несмотря на предложенный столь изощенный способ, формальные методы структурной идентификации математических моделей в классе дифференциальных уравнений оказались неэффективными для установления и описания причинно-следственных связей между переменными. Использование предварительных концептуальных представлений о функционировании и содержательном внутреннем строении сложной системы может существенно упростить и

сократить процесс структурной идентификации ее математической модели.

3. Содержательные методы структурной идентификации. Учет концептуальных представлений и гипотез о конкретной сложной системе упрощает ее анализ еще на ранних этапах ее математического моделирования, при выборе класса математической модели. Еще более существенно их можно использовать при проведении структурной идентификации модели при выделении подсистем, их взаимосвязей, определяющих факторов и процессов. При этом в качестве критериев идентификации структуры, помимо, ранее отмеченного в пункте 1.2.1 численного значения параметра невязки выходных переменных модели и системы используются также качественные показатели:

критерий изоморфности, хотя бы гомоморфности модели системе, смысл которого состоит во взаимно однозначном, хотя бы в однозначном в сторону системы воспроизведении выходной функцией модели, после проведенной ее идентификации, соответствующей функции системы в любом ее состоянии;

критерий формы, согласно которому структура модели выбирается из соображений, чтобы соответствующее ей дифференциальное уравнение имело решение аналогичное виду динамики выходной функции системы;

критерий минимальной математической сложности, который предусматривает выбор минимального порядка дифференциального уравнения структуры модели;

критерий соответствия модели всем известным содержательным концептуальным представлениям о системе.

1.2.3. Параметрическая идентификация модели

К задаче определения значений параметров модели при заданной ее структуре по наблюдениям за функционированием системы возможны разные подходы в зависимости от выбранного класса модели.

Например, в классе алгебраических моделей, описывающих статические детерминированные системы, эта задача рассматривается как интерполяция или аппроксимация таблично заданных функций. При, так называемой, точечной интерполяции выбранная для приближения экспериментальных данных функция содержит параметры, численные значения которых определяются из условия точного прохождения ее

кривой через точки с координатами, заданными в таблице. Для сложных систем стохастической природы разработан специфический метод параметрической идентификации на основе теории оценивания.

Обычно при работе со сложными динамическими системами под параметрической идентификацией понимают построение согласно некоторому алгоритму модели $G^M = G^M(V^M, X^M, \Sigma^M, F^M)$ (A.3), достаточно близкой к системе-оригиналу $G^O = G^O(V^O, X^O, \Sigma^O, F^O)$ (A.1), такой, чтобы при одинаковых внешних воздействиях $V^M(t) = V^O(t) = V(t)$ была обеспечена близость вектора $X^M(t) = \hat{F}(V(t), X_0^O, Z, t)$ переменных состояния модели к соответствующему вектору $X^O = X^O(t) = \{x_1^O(t), \dots, x_L^O(t)\}$ объекта, где \hat{F} (A.5) – разрешающий оператор, $Z = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_B)$ – вектор параметров модели, $X_0^O = X_0^O(t_0) = \{x_1^O(t_0), \dots, x_L^O(t_0)\}$ – начальное значение вектора переменных состояния системы в начальный момент времени t_0 .

1.3. Достижения и проблемы в практической реализации методов математического моделирования гомеостатических систем

1.3.1. Общее состояние проблемы

Несмотря на очевидную распространенность сложных гомеостатических систем (в расширенном смысле слова) в различных областях природы, техники и общественных отношений, несомненную актуальность их математического описания для эффективного практического использования и значительное внимание, уделяемое соответствующим задачам математиками и инженерами, в математическом моделировании таких конкретных систем до сих пор имеется больше проблем, чем достижений. Это обусловлено как несовершенством применяемых методов (и в постановочной части, и в решении задач), так и отсутствием необходимых для построения моделей однозначно интерпретируемых соответствующих экспериментальных данных.

Действительно, вначале казалось, что простая всеобщая идея Н. Винера описания свойства саморегуляции посредством отрицательной обратной связи (рис. 1.1), единственный раз кратко изложенная им в его известной книге "Кибернетика или управление и связь в животном и машине" [44], снимает все вопросы и нуждается лишь в реализации и конкретизации в отдельных частных случаях. Однако вскоре выяснилось, что для решения большинства теоретических и практических задач такое упрощенное описание систем на уровне "черного ящика" недостаточно и требуется его развитие.

Известно много примеров саморегулирующихся систем в технике, прежде всего, среди специально сконструированных систем автоматического управления, которые детально описываются уравнениями на основе фундаментальных законов природы и поэтому не являются гомеостатическими, даже в расширенном смысле. Свойство гомеостатичности из общих соображений, безусловно, присущее макроэкономическим и макротехническим системам, как и всем сложным системам, в чистом виде в повседневной жизни, как известно, не наблюдается. Не успев прийти в равновесное состояние, эти системы подвергаются следующим возмущениям, а возможно и структурным перестройкам. На этом основании задача их математического моделирования ставилась сразу как задача развития [192; 217; 218]. При этом были получены лишь ограниченно пригодные аппроксимации, что естественно, так как построение полноценной неоднородной модели, как известно, возможно лишь на основе решения соответствующей однородной модели. Для построения однородной модели в свою очередь, необходимы данные специальных экспериментов с изолированной системой, которые из-за сложности и дороговизны с макроэкономическими и макротехническими системами еще не проводились. Ввиду всех этих факторов математические модели гомеостатических систем до сих пор разрабатывались лишь в физиологии и в экологии, где имеются хоть какие-нибудь соответствующие экспериментальные данные.

Сам Н. Винер продемонстрировал новый подход к математическому моделированию сложных систем на примерах простых электромеханических устройств, физиологических гомеостатических систем и очень сложной технической системы стабилизации курса корабля, которую также следует трактовать, как гомеостатическую в

широком понимании этого слова. При этом формальная аналогия в описании функционирования сложных систем на уровне "черного ящика" и простых технических механизмов, отмеченная Н. Винером, позволила ее дальнейшее развитие и практическое использование в двух противоположных направлениях. Во-первых, при разработке все более эффективных технических систем автоматического управления оказалось возможным использование решений аналогичных задач, полученных природой за миллионы лет естественного отбора в человеческом организме – наиболее совершенной и высокоразвитой из известных систем управления. Кроме того, при математическом моделировании сложных, детально не исследованных, гомеостатических физиологических систем с целью их эффективного практического использования возможно, наоборот, применение известных математических моделей тех или иных технических устройств, сконструированных человеком. В рамках такого подхода, равносильного принятию гипотез о функционировании исследуемых физиологических и экологических систем, были получены практически все существующие математические модели гомеостатических систем.

1.3.2. Математическое моделирование физиологических и экологических гомеостатических систем

Как известно, эксперименты над человеком по этическим соображениям законодательно запрещены во всех странах. Тем не менее, в литературе имеются отдельные данные специального экспериментального исследования динамики гомеостатически сохраняемых переменных в организме человека и многочисленные подобные данные массово проводимых клинических лабораторных анализов, которые также можно считать экспериментальными, хотя часто не достаточно точными и не вполне однозначными [Подраздел Б.3 Приложения работы].

Довольно аналогичное положение сложилось и с исследованием гомеостатических систем в экологии [Пункт А.5.2 Приложения]. С одной стороны, известны многочисленные пассивные наблюдения над разнообразными экологическими системами, которые ограничено пригодны для анализа. С другой – имеется очень ограниченное число экспериментальных данных настоящих натурных исследований,

целенаправленно проведенных с отдельными экологическими системами.

Были построены математические модели систем регулирования практически всех жизненно важных гомеостатически сохраняемых физиологических переменных в организме человека [8; 55; 89; 93; 162; 163; 208], в частности: глубокой температуры тела [75; 86; 258; 273; 274], энергообразования [62; 227], компонент крови и уровня гликемии [1; 8; 10; 17; 24; 29; 32; 37; 38; 42; 65 – 73; 78; 79; 98; 105; 106; 114 – 126; 128 – 137; 142; 147; 148; 152 – 155; 194 – 197; 199 – 201; 219; 226; 229 – 233; 246; 249; 250; 252; 253; 255; 264 – 267; 270; 272; 277], водно-солевого баланса [257; 262], артериального давления [223], модели развития заболеваний и процесса их лечения [144; 168; 169; 186; 205; 245], а также модели различных экологических систем [88; 191; 212; 261; 275; 276].

Следует заметить, что эти модели в физиологии в большинстве случаев строились в осредненном виде для больших групп пациентов. При этом вопрос описания индивидуальных особенностей динамики гомеостатической системы конкретного пациента обычно не рассматривался. То есть параметрическая идентификация моделей практически не проводилась.

Эти модели в основном являются простой конкретизацией модели Н. Винера "черного ящика", что недостаточно для решения многих теоретических и практических задач. Остальные из них, полученные ее номинально содержательным структурно-функциональным обобщением с несколькими контурами отрицательной обратной связи, оказались неэффективными вследствие гипотетичности, громоздкости и введения принципиально неизмеряемых переменных. Кроме того, их реализация связана с сопутствующими проблемами сходимости и устойчивости решения систем дифференциальных уравнений высокого порядка [153; 224]. Эти обстоятельства настолько повышают необходимый объем вычислений, что его трудно провести даже на современных мощных ЭВМ. В качестве примера можно указать одну из лучших из этих моделей – простейшую модель инфекционного заболевания Г. И. Марчука [143; 144], которую хотя и довели до проведения численного анализа, однако реально не удалось идентифицировать для конкретных пациентов.

Следует заметить, что практически все имеющиеся математические модели гомеостатических систем в физиологии и в экологии являются детерминированными, за исключением также детерминированной простейшей модели инфекционного заболевания Г. И. Марчука [143; 144], на основе которой С. М. Зуев [85] разработал дополнительную стохастическую модель для решения задачи идентификации ее параметров. При этом, несмотря на отмеченные ранее недостатки детерминированных моделей, само их наличие свидетельствует о том, что они с большей или меньшей степенью адекватности описывают реальные процессы в этих разделах науки.

Казалось бы, что влияние различных неконтролируемых факторов, неучтенных в детерминированной модели, и известная стохастичность данных наблюдений для адекватности описания с необходимостью требуют соответствующий характер модели описания. Однако, в связи с многочисленными эмпирическими наблюдениями гомеостатических систем и достаточно удовлетворительной практикой их моделирования в виде детерминированных моделей, такая гипотетическая стохастическая модель при ее построении в будущем для математического ожидания ее переменной состояния, несомненно, должна дать какую-либо из детерминированных моделей, выделяя ее из всех остальных подобных, предложенных ранее, как более адекватную. Это означает, что случайные стохастические колебания переменной состояния, связанные с неконтролируемыми факторами, неучтенными в детерминированной модели, имеют характерное время значительно меньшее, чем в исследуемых и описываемых гомеостатических процессах, и равное нулю математическое ожидание.

1.3.3. Факторы исключительности физиологической системы регуляции углеводного обмена

В организме человека нет второстепенных систем, особенно среди гомеостатических систем, поддерживающих основные внутренние физиологические переменные в определенных пределах, которые нужны для нормального протекания жизнеобеспечивающих процессов. Серьезные нарушения в работе каждого из них несовместимы с жизнью всего организма. Тем не менее, по остроте и тяжести смертельной опасности патологии системы регуляции углеводного обмена, в частности

регуляции уровня гликемии, стоят на одном из первых мест [Приложение Б]. В связи с этим в течение последних 100 лет в каждой больнице проводятся обязательные массовые лабораторные исследования крови пациентов "на сахар", а при необходимости и достаточно тщательный мониторинг у них уровня гликемии (концентрации глюкозы в крови).

При этом в литературе имеются отдельные данные экспериментального исследования динамики гликемии и инсулинемии (концентрации инсулина в крови) у человека при прямом, непосредственном выведении системы регуляции углеводного обмена из равновесного состояния внутривенным введением глюкозы практически мгновенно, в течение 1 – 2 минут (внутривенный тест толерантности к глюкозе – ВТТГ) [5; 99; 100; 102; 110]. Они были получены в нацистских концлагерях над заключенными [71; 72] и в последнее время на здоровых добровольцах [250; 255; 272]. Следует заметить, что в современных исследованиях, проведенных в последние годы в лучших научных лабораториях мира в дальнем зарубежье, инсулин измеряют с погрешностью не менее 5 – 10 %, а глюкозу – 1 – 2 % [250; 272]. Еще более ограниченные экспериментальные данные приведены в литературе для, так называемого, инфузионного теста толерантности к глюкозе, который состоит в дополнении ВТТГ длительной внутривенной инфузией глюкозы через капельницу для поддержания достигнутого высокого уровня гликемии [31; 50; 260].

В настоящее время в каждой больнице у всех пациентов с теми или иными проблемами со здоровьем, особенно перед хирургическими операциями, с целью выяснения, нет ли у них латентной формы сахарного диабета, проводят пероральный тест толерантности к глюкозе – ПТТГ [5; 21; 35; 74; 76; 80; 81; 99 – 102; 104; 110; 145; 150; 151; 165; 178; 187 – 189; 203; 207; 240; 254; 259].

Он состоит в экспериментальном выведении гомеостатической системы регуляции углеводного обмена из равновесного состояния путем перорального (через рот) приема стандартного количества глюкозы в течение не более 5 минут и последующего наблюдения за динамикой гликемии. При этом процесс поступления глюкозы в кровь из кишечника растягивается до 1 – 2 часов, и полученные клинические данные определяются уже не только исследуемыми при диагностике на сахарный диабет нейрогормональными факторами, но также и не контролируемой функцией всасывания глюкозы в кишечнике. Поэтому

данные ПТТГ ограниченно пригодны для их непосредственного использования в качестве экспериментального материала при математическом моделировании, как регуляции углеводного обмена, так и функции всасывания. К тому же их погрешность в отечественных клинических лабораториях номинально составляет 5 % по глюкозе, а для инсулина определение и вовсе носит качественный характер.

Таким образом, в настоящее время система регуляции углеводного обмена является, по-видимому, наиболее изученной из всех физиологических систем. Поэтому, а также в связи с медико-социальными аспектами ее патологий [21; 35; 74; 76; 80; 81; 97; 101; 104; 145; 150; 151; 165; 178; 187 – 189; 203; 204; 207; 214; 215; 240; 244; 254; 259], она наиболее подготовлена для применения к ее описанию методов математики. Соответственно математическое моделирование гомеостатических систем представлено сейчас в основном моделями углеводного обмена.

1.3.4. Математическое моделирование гомеостатической физиологической системы регуляции углеводного обмена

В настоящее время помимо моделей авторов [78; 105; 106; 114 – 126; 128 – 137; 148; 194 – 197; 199 – 201] предложено уже более 20 математических моделей углеводного обмена, представленных в многочисленных публикациях [1; 3; 8; 10; 17; 24; 29; 32; 34; 37; 38; 42; 54; 55; 65 – 73; 79; 89; 93; 98; 142; 147; 152 – 155; 162; 163; 208; 219; 223; 226; 229; 230 – 233; 246; 249; 250; 252; 253; 255; 264 – 267; 270; 272; 277]. Характеристики основных из них приведены в табл. А.1 Приложения А.

Среди них есть математические модели только с двумя переменными состояния – глюкозой и инсулином в единственном кровеносном компартменте [38; 73; 219; 250; 272], которые считаются минимальными в смысле динамического порядка системы и числа переменных, а также их обобщения [32; 55; 89; 147; 162; 163; 246; 249; 277]. Отдельно, безотносительно этих моделей, представлены модели динамики единственной переменной в единственном компартменте – глюкозы [69; 255].

Исторически первой математической моделью в области моделирования процессов углеводного обмена является модель В. Конарда [255] (1953 г.):

$$g(t) = g_0 \cdot e^{-q \cdot (t-t_0)}, \quad g_0 = g(t_0), \quad q > 0, \quad (1.1)$$

предложенная медиками для феноменологического описания динамики гликемии при ВТТГ. Эта модель и ее более поздняя модификация А. В. Древалю [69] (1985 г.):

$$g(t) = g_b + (g_0 - g_b) \cdot e^{-q \cdot (t-t_0)}, \quad g_0 = g(t_0), \quad q > 0 \quad (1.2)$$

широко представлены в эндокринологической литературе [99; 100; 102; 110]. В этих однородных моделях внешнее возмущающее воздействие, выводящее уровень гликемии из равновесного состояния, задается через начальное условие $g_0 = g(t_0)$ в начальный момент времени t_0 . В них введены также следующие обозначения: $g = g(t)$ – гликемия; g_b – ее базальное (равновесное) значение; q – показатель ее экспоненциального убывания.

Как показано на рис. А.5 (Приложение А), эти модели хорошо аппроксимируют экспериментальные гликемические данные лишь на начальном участке их резкого снижения. Используемые медиками, они остались неизвестны математикам и инженерам, которые ведут отсчет истории математического моделирования углеводного обмена от гипотетической модели В. Болье [246] (1961 г.). В упрощенной однокомпарментной форме, когда все русло крови считается однородным по распределению в нем глюкозы и инсулина, она имеет вид [38]:

$$\begin{cases} V \cdot g' = f_1(g, i) + G', \\ V \cdot i' = f_2(g, i) + I', \end{cases} \quad (1.3)$$

где V – объем компартмента, $g = g(t)$ – гликемия, $i = i(t)$ – инсулинемия, штрих означает производную по времени, $G' = G'(t)$ ($I' = I'(t)$) –

интенсивность поступления в компартмент внешней глюкозы (инсулина) соответственно.

В предположении линейности функций $f_1(g,i), f_2(g,i)$ в первом приближении по их аргументам В. Болье представил систему (1.3) в виде:

$$\begin{cases} V \cdot g' = a_{11} \cdot g + a_{12} \cdot i + G', \\ V \cdot i' = a_{21} \cdot g + a_{22} \cdot i + I', \end{cases}$$

где числовые параметры a_{11} , a_{12} , a_{21} , a_{22} номинально имеют содержательный смысл.

Эта гипотетическая модель имеет две переменные входа и две переменные состояния, они же номинально являются переменными выхода (в действительности, ни в работах В. Болье, ни у его последователей динамика инсулина реально не исследовалась). С математической точки зрения модель В. Болье представляет собой нормальную систему двух обыкновенных дифференциальных уравнений 1-го порядка относительно глюкозы и инсулина. Следовательно [146], она эквивалентна одному дифференциальному уравнению 2-го порядка для уровня гликемии, которое для описания динамики гликемии в однородном случае было предложено Ю. Г. Антомоновым (А.21) [154]. Поэтому нетрудно подобрать значения параметров этой модели (1.3) так, чтобы ее решение воспроизводило график синусоиды с затуханием, отдаленно напоминающий гликемическую кривую ПТТГ (рис. Б.2).

Однако первое уравнение модели (1.3) противоречит известным клиническим и физиологическим данным, согласно которым динамика инсулинзависимой утилизации глюкозы определяется не уровнем инсулина в крови, как гипотетически предполагал В. Болье, а скоростью его поступления в кровь, что впервые в литературе было отмечено в статьях одного из авторов настоящей работы [114; 117].

Неадекватность модели В. Болье проявляется также в том, что вид функции поступления в кровь экзогенной глюкозы $G'(t)$, фигурирующей в ней, даже не имеет значения для описываемой ею формы кривой динамики гликемии. При этом адекватная модель должна давать гликемическую кривую одного из двух принципиально разных типов (рис. Б.2 или рис. Б.3) в зависимости от пути поступления в кровь внешней

глюкозы, то есть от вида функции $G'(t)$. Поэтому эту модель (1.3) следует рассматривать как формальную аппроксимацию гликемической кривой ПТТГ.

Как это ни странно, содержательная неадекватность первого уравнения модели В. Болье (1.3) не была замечена в течение почти полувека [114; 117]. Его многочисленные последователи, не устранив этот главный недостаток его модели, лишь развивали и модернизировали ее, считая ее базовой минимальной в смысле порядка и числа описываемых переменных, что, как показано в работах [114; 117], не соответствует действительности.

При обобщении модели В. Болье за счет непринципиального увеличения числа компартментов и переменных в духе аналитического подхода, гипотетически были получены, так называемые, интегральные модели [8; 55; 89; 147; 162; 163], номинально описывающие все многообразие физиологических процессов, имеющих отношение к углеводному обмену. Наиболее удачной из них является модель Ю. Г. Антомонова (А.23) [8; 147; 153] – непосредственное обобщение модели В. Болье.

Как и модель В. Болье (1.3), эта модель Ю. Г. Антомонова имеет те же две переменные входа и две переменные выхода (инсулин, как и в модели В. Болье, является переменной выхода чисто номинально). Увеличение в модели Ю. Г. Антомонова числа переменных состояния до шести в условиях принципиальной недоступности их экспериментального измерения привело к невозможности проведения объективной идентификации значений ее параметров. Эта модель была проанализирована ее автором на аналоговой технике [147], причем были получены результаты только для динамики гликемии, практически не отличающиеся от тех, что дает модель В. Болье (1.3).

Без устранения ее главного недостатка модель В. Болье была приспособлена Р. Бергманом и К. Кобелли [272] (1979 г.) для воспроизведения ею только гликемической кривой ВТТГ. Предложенная ими модель является однородной, то есть выведение системы регуляции углеводного обмена из равновесного базального состояния задается через начальные условия. Кроме того, в этой модели инсулинемия является не переменной состояния, а заданной переменной входа. При этом к гликемии и инсулинемии добавлена еще одна формальная, не имеющая содержательного смысла и принципиально не измеряемая

переменная состояния, условно названная авторами "инсулин на периферии". Эта переменная в модели Бергмана – Кобелли была устранена А. Гаетано и О. Арино [250] (2000 г.), однако с сохранением остальных недостатков. По признанию самих авторов моделей Бергмана – Кобелли и Гаетано – Арино, они пригодны лишь для описания спадающего участка гликемической кривой ВТТГ, для чего предназначены и экспоненциальные модели В. Конарда, А. В. Древалю. Но они не являются обобщением этих простых экспоненциальных моделей и не намного превосходит их в результативности.

Модель Гаетано – Арино представляет интерес учетом запаздывания в секреции инсулина. Однако фактор запаздывания не был существенно использован авторами ни на этапе моделирования, ни на этапе численного анализа модели. Формально запаздывание учтено также в модели углеводного обмена Д. И. Швитры [142; 229 – 233]. Эта модель является механическим заимствованием из экологии модификации известной математической модели Лотки – Вольтерра (А.20) типа "хищник-жертва", предложенной Ю. С. Колесовым [103]. Инсулин Д. И. Швитра отождествляет с хищником, а глюкозу – с жертвой. Поэтому осцилляции, воспроизводимые его моделью, имеют вполне ясный экологический смысл, но не имеют никакого отношения к углеводному обмену.

Существуют также математические модели, описывающие не всю систему регуляции углеводного обмена, а лишь отдельный ее узел – механизм секреции инсулина поджелудочной железой [17; 29; 79]. Им присущи те же гипотетичность и громоздкость, что и у общих моделей углеводного обмена, не позволяющие их эффективное практическое применение.

Таким образом, все известные до последнего времени математические модели динамики гликемии и углеводного обмена обладают гипотетическим, формальным характером с параметрами, не имеющими физиологического смысла. В связи с ограниченно доступными для измерения клиническими данными по ним не удастся организовать идентификацию параметров номинально физиологически перегруженных интегральных моделей. Приведенные в литературе сведения об идентификации параметров минимальных моделей по отдельным клиническим данным пациента, безотносительно вида, характера и величины возмущающего воздействия, свидетельствуют об

эпизодическом единичном ее характере, которая соответствует скорее этим данным, а не пациенту в целом.

Для возможности использования математических моделей в качестве основы программного обеспечения автоматизированной биотехнической системы (БТС) диагностики либо терапии соответствующих заболеваний необходимо, прежде всего, чтобы параметры модели имели ясный физиологический смысл. Кроме того, надо, чтобы их значения однозначно определялись бы по клиническим данным пациента. Следует также, чтобы найденные числовые значения параметров модели объективно характеризовали бы обследуемого пациента независимо от момента времени и характера внешних воздействий. В свою очередь, настройка модели (идентификация ее параметров) по клиническим данным требует проведения многочисленных вычислений с ней. Соответственно, необходима достаточная простота модели, с другой стороны – нужны эффективные численные методы ее анализа.

1.4. Выводы и постановка задачи исследования

Проведенный анализ состояния проблем математического моделирования сложных систем, важнейшим свойством которых является гомеостатическое самосохранение равновесных состояний, описание которых с одной стороны нуждается в структуризации, а с другой – затруднительно по каким-либо причинам, показал следующее:

1. Актуальность развития теории математического моделирования таких систем обусловлена их широкой распространенностью в различных областях природы, техники и общественных отношений, а также неэффективностью применения к ним традиционных подходов и методов.

2. Данные экспериментального исследования этих систем обычно не позволяют объективно и эффективно описать внутренние процессы, реально определяющие их поведение. Предполагается, что пересчет экспериментальных данных, которые удалось измерить, но на те, которые будут эффективны для характеристики системы, можно будет провести с помощью ее математической модели, связывающей соответствующие переменные.

3. Оба используемых до последнего времени подхода для

математического моделирования сложных гомеостатических систем оказались неудовлетворительными: поверхностный функциональный – недостаточен для решения многих теоретических и практических задач, номинально содержательный структурно-функциональный – неэффективен вследствие гипотетичности и громоздкости.

4. В настоящее время среди разнообразных гомеостатических систем наиболее изученной на концептуальном уровне, наиболее удобной и доступной для проведения массового экспериментального исследования, проверки теоретических построений является физиологическая система регуляции углеводного обмена человека. Большинство существующих математических моделей гомеостатических систем было предложено именно в этой области приложений. Однако их адекватность оказалась ограниченной как по воспроизведению экспериментальных данных, так и по отсутствию инвариантности относительно характера вывода гомеостатической системы из равновесного состояния.

Раздел 2. Функционально-структурный подход к математическому моделированию гомеостатических систем

2.1. Сущность функционально-структурного подхода к математическому моделированию гомеостатических систем

2.1.1. Система регуляции углеводного обмена, как типичный пример гомеостатической системы

Известно, что несмотря на присущую сложным системам общую синергетичность [176; 222], они обладают также и альтернативным свойством гомеостатичности, состоящем в существовании у них устойчивых состояний динамического равновесия, к которым они возвращаются после прекращения действия внешних возмущений [34; 53 – 57; 87; 89; 153 – 155; 162; 163; 191; 212; 213; 223; 238; 248]. При этом переходный процесс к равновесному состоянию у них имеет, как правило, слабоосцилляционный характер, наблюдаемый в двух различных видах (рис. 1.1).

Согласно определению У. Кэннона [248], физиологическое понятие гомеостаза противопоставляется внешне похожим проявлениям самосохранения равновесного состояния в простых системах, устройство и описание которых детально понятно. Кроме того, в отличие от механики гомеостаз как состояние является принципиально состоянием динамического равновесия нескольких конкурирующих процессов. Поэтому, строго говоря, к гомеостатическим нельзя отнести системы с подобными равновесными состояниями в механике, в электротехнике, в специально сконструированных устройствах автоматического регулирования, которые подробно описываются известными уравнениями. Однако в последнее время понятие "гомеостаз" было расширено также и на очень сложные технические системы, математическое описание устройства и функционирования которых в принципе возможно, однако из-за громоздкости затруднительно и практически недостижимо [56; 57]. Кроме того, в связи с тем, что детальная математическая модель простой

саморегулирующейся системы может быть подобна математическому описанию сложной гомеостатической системы в главном, целесообразно совместное общее рассмотрение этих систем и введение обобщающего их понятия. Ввиду отсутствия такого понятия в настоящее время, по-видимому, допустимо расширение термина "гомеостаз" на все системы с саморегуляцией к равновесному состоянию, выделяя среди них простые, детально описываемые известными уравнениями, и сложные, не допускающие этого.

Таким образом, будем рассматривать понятие "гомеостаз" не в его узком первоначальном только физиологическом смысле, а в расширенном толковании на все формально сходные сложные и простые системы, обладающие свойством самосохранения своего устойчивого равновесного состояния. При этом в случае одномерной гомеостатически сохраняемой переменной выхода $u(t)$ она выступает одновременно и как регулируемый параметр к некоторому равновесному значению u_p , и как управляющий фактор регуляции.

Следует заметить, что обладающие этим свойством сложные гомеостатические системы в более-менее чистом автономном автоколебательном режиме с длительно неизменным равновесным состоянием встречаются не часто. Обычно с течением времени у них, даже без воздействия внешних факторов, могут измениться внутренние условия образования динамического равновесного состояния на ином, отличном от предыдущего уровне [222]. Однако такое синергетическое развитие системы с изменением равновесного состояния происходит неизмеримо медленнее ее гомеостатического возвращения к его текущему значению. Поэтому при соответствующем ограничении во времени описания его можно не учитывать.

Более существенно то, что в макроэкономике и в очень сложных технических системах специальные эксперименты как сверхдорогие и чрезвычайно опасные своими возможными непредвиденными последствиями никогда не проводятся, по крайней мере в том чистом виде, как это понимается в науке. Кроме того, даже при случайных возмущениях очень сложные системы обычно не оставляют в покое, не ждут завершения автономного переходного процесса, а наоборот – активно вмешиваются в него не только на уровне действия внешних факторов, но также и изменяя структуру системы. Вследствие этого

сейчас практически отсутствуют какие-либо экспериментальные данные исследования автономного переходного процесса в сложных гомеостатических технических и экономических системах, что необходимо для построения соответствующих математических моделей и дальнейшего их использования в реальных случаях, отягощенных непрерывным действием внешних факторов и перестройки структуры систем.

Хотя сложные гомеостатические системы широко представлены повсеместно, пока они глубже всего исследованы на концептуальном уровне в физиологии и в медицине, где впервые и было введено это понятие. Среди них наиболее удобной и доступной для экспериментального наблюдения, проверки теоретических выводов является физиологическая система регуляции углеводного обмена. Поэтому большинство существующих сейчас математических моделей гомеостатических систем было предложено именно в этой области. При этом все они оказались существенно ограниченно адекватными как в отношении воспроизведения динамики экспериментальных данных, так и в отсутствии у них инвариантности относительно характера выведения системы из равновесного состояния.

Поэтому развитие общей теории математического моделирования гомеостатических систем целесообразно было провести также на примере типичной такой системы в физиологии – системы регуляции углеводного обмена.

2.1.2. Функционально-структурный и кибернетический подходы к математическому моделированию

Как отмечено ранее в разделе 1, формальное использование упрощенного функционального кибернетического подхода к математическому моделированию сложных гомеостатических систем при полном игнорировании их истинного внутреннего строения приводит к получению моделей, которые содержательно неадекватны и неэффективны. Они не представляют научного интереса и могут быть лишь ограниченно полезны в отдельных практических приложениях. С другой стороны, противоположная крайность аналитического подхода в том виде, в котором его применяли до сих пор, не позволила получить каких-либо существенных конкретных результатов. Он страдает

излишней детализированностью гипотетического описания, неадекватной возможностям экспериментальной проверки, теоретизированием, оторванным от практики, требует больших затрат вычислений и сопряжен с известными проблемами сходимости и устойчивости численного решения систем дифференциальных уравнений высокого порядка. Очевидно, что для адекватного эффективного математического моделирования гомеостатических регуляций в сложных системах, обладающих таким свойством, необходим разумный компромисс обоих этих подходов, который можно провести, по-видимому, лишь со стороны кибернетического подхода, поэтапно дополняя его учетом содержательных элементов структуры системы и корректно используя математический аппарат. То есть сначала надо ограничиться построением простой функционально-структурной математической модели гомеостатической регуляции, которая феноменологически правильно воспроизводит исследуемый процесс в главном. В этой модели в отличие от функциональной кибернетической модели типа "черного ящика" должны быть учтены основные внутренние структурные факторы оригинала в функциональном аспекте, определяющие его свойства. Лишь убедившись в адекватности и эффективности такой модели, ее можно затем поэтапно дополнять и совершенствовать.

Предлагаемый функционально-структурный подход к математическому моделированию гомеостатических систем базируется на раннем функциональном кибернетическом подходе и является его развитием. Общим для них является то, что их непосредственное феноменологическое применение к рассматриваемому объекту в целом возможно лишь в случае, когда динамика его изменения подобна поведению решения какого-либо уже известного дифференциального уравнения, ранее найденного в любой области науки.

Однако, если в кибернетике при этом ограничиваются чисто формальным описанием, функционально-структурный подход с самого начала предусматривает его согласование с известными содержательными данными и общими представлениями об объекте. Он предусматривает также последующее поэтапное углубление содержательной адекватности математического моделирования.

Кроме того, в кибернетике уже традиционно ограничивают множество объектов, к которым применяют феноменологическое

описание в целом, самыми простыми элементами – звеньями (умножения переменной на число, суммирования, вычитания, умножения, деления, интегрирования, запаздывания и нелинейного преобразования переменной), из которых затем синтезируют формальные модели любой сложной системы. Однако, если в технике для не очень сложных систем этот путь синтеза является результативным, уже при переходе к более сложным техническим системам он становится затруднительным и нецелесообразным, а для гомеостатических систем в физиологии, экологии и в экономике, с присущими им принципиальной сложностью, гипотетичностью описания и недостаточностью количественных данных о них, как в морфологическом, так и в функциональном отношении, он оказался и вовсе бесперспективным, по крайней мере, на современном уровне развития науки.

В качестве альтернативы принципиально синтетическому кибернетическому методу в функционально-структурном подходе предельно

расширяется множество объектов феноменологического описания в целом в соответствии с имеющимися возможностями математического аппарата. Лишь в случае обнаружения новых закономерностей исследуемого объекта, которые не удастся описать математически в целом, приходится сразу переходить на более глубокий уровень отдельного моделирования его элементов с последующим их синтезом в интегральной модели, однако не столь всеобщим, как в кибернетике.

2.1.3. Общие принципы математического моделирования гомеостатических саморегуляций

Математическая модель конкретной гомеостатической системы должна основываться на всех известных связанных с ней экспериментальных данных о переменных, доступных для измерения, а также на общих содержательных представлениях. Их упорядочение и обобщение по сути уже является концептуальной моделью, формализация которой в виде аналитических соотношений означает получение соответствующей математической модели. К сожалению, такая идеальная схема построения математической модели гомеостатической системы обычно не может быть реализована в полной мере. С одной стороны, несмотря на кажущееся обилие

экспериментальных данных, имеющихся уже для большинства сложных гомеостатических систем, в действительности они, как правило, хаотичные, односторонние, далеко не полные, и часто столь неточные, что противоречат друг другу. Поэтому даже для наиболее исследованных сложных гомеостатических систем имеется возможность сформулировать лишь качественную концептуальную модель с отдельными количественно определенными узлами. С другой стороны, подробное математическое описание всех свойств гомеостатической системы посредством ее детализированной содержательной модели обычно представляет собой задачу исключительной сложности. При этом из-за неизбежной громоздкости сомнительна теоретическая, а тем более, практическая ценность подобной модели.

Однако для решения большинства теоретических и практических задач такой всесторонний подход вовсе и не является необходимым, а достаточно выявить лишь главные, определяющие детали описываемой гомеостатической системы. Произвести необходимое сопоставление, количественную оценку, определить главное в громоздкой, подробно детализированной, но качественной модели очень трудно или невозможно. Значительно удобнее и эффективнее оказывается функционально-структурный компартментный подход, подобный тому, который давно применяется в фармакокинетике [95; 193]. Он состоит в отказе от бесперспективных на данном уровне развития науки попыток математического описания множества элементов морфологической структуры системы, принимающих участие в гомеостатических регуляциях, и еще более многочисленных их взаимосвязей, и заключается в рассмотрении лишь определяющих их процессов, безотносительно морфологии системы. При таком подходе динамика процесса рассматривается вначале как явление в целом, без излишней детализации, со структурированием лишь в главном, но не в морфологическом, а в функциональном аспекте. При этом полученной формальной математической модели процесса по возможности придается содержательный смысл, согласующийся с известными общими и содержательными представлениями.

В дальнейшем предполагается декомпозиция построенной модели в том же функциональном аспекте, однако с сохранением целостности описания. Это достигается поэтапным непрерывным усложнением моделей, их достройкой и усовершенствованием, так что новая

обобщающая, более детализированная модель включает в себя предыдущую модель целиком, как составную часть.

Таким образом, суть предлагаемого функционально-структурного компартментного подхода к математическому моделированию гомеостатических систем состоит в следующих принципах:

в точечном моделировании динамики процессов, определяющих временную зависимость выходных переменных системы, без учета ее морфологии и пространственных координат;

в описании динамики только тех содержательных переменных системы, которые можно практически измерить, с опосредованным учетом через их значения всех остальных существенных факторов, что в случае одномерной переменной выхода означает подход "саморегуляции";

в проведении содержательной функциональной идентификации модели системы среди возможных формальных структур с расширением множества качественных критериев адекватности;

в сохранении целостного описания процессов при поэтапной декомпозиции их моделей и повышении их структурированности в функциональном аспекте.

Такая простая математическая модель гомеостатической саморегуляции должна адекватно полностью воспроизводить, хотя бы в первом приближении, динамику сохраняемой переменной при любом выведении ее из равновесного состояния.

Область адекватности построенной таким образом функционально-структурной модели, в принципе, можно определить, как по соответствию экспериментальным данным, так и из сопоставления с результатами, полученными с помощью другой, более общей модели, предельным частным случаем которой она является. Однако, последнее утверждение следует воспринимать, скорее наоборот. Реальная детализация, обобщение и построение аналитической модели возможны лишь на основе содержательно осмысленной функционально-структурной модели. В противном случае, будет получена формальная гипотетическая аппроксимация с множеством параметров, не имеющих содержательного смысла, которая в отличие от простой функционально-структурной модели не в состоянии адекватно отобразить всю динамику поведения оригинала, даже в первом приближении. Такая номинальная детализация, хотя и позволяет повысить степень аппроксимации

отдельных экспериментальных данных, но в целом она лишь создает иллюзию построения аналитической интегрально-синтетической модели.

2.1.4. Параметры и критерии адекватности математической модели гомеостатической системы

Специфика всех математических моделей сложных гомеостатических систем в отличие от простых моделей в физике и в технике состоит, прежде всего, в том, что, еще не достаточно исследованы определяющие их законы на макро уровне и часто они носят гипотетический характер, для уточнения которого не хватает объективных количественных экспериментальных данных. Кроме того, даже в редком случае, когда соответствующие закономерности на множестве подобных объектов в целом уже выяснены, в связи довольно широкими границами разброса их характеристик у разных объектов их можно сформулировать аналитически лишь с точностью до неопределенных коэффициентов. Нахождение их статистически усредненных по множеству объектов значений представляет, по-видимому, какой-то ограниченный интерес. Для проведения более важного с научной и практической точки зрения описания конкретной исследуемой гомеостатической системы необходимо определение индивидуальных значений коэффициентов ее модели по ее экспериментальным данным, находимых в процессе параметрической идентификации.

В качестве критериев адекватности идентификации моделей мы применяем количественные критерии при использовании всего множества экспериментальных данных и их характерного подмножества, а также качественные содержательные критерии адекватности модели объекту.

Используемые при идентификации экспериментальные данные содержат ошибки измерений, следовательно, являются случайными величинами. В предположении, которое обычно оправдано для конкретных гомеостатических систем, что погрешности измерений независимы, несмещенные и подчиняются нормальному закону распределения, задача параметрической идентификации модели обычно формулируется как задача поиска минимума функционала, представляющего собой сумму квадратов отклонений расчетных модельных значений вектора

переменных состояния от соответствующих им экспериментальных данных по всем моментам наблюдений в нормированном безразмерном виде [22; 144; 170]:

$$k = \min_{Z \in R_+^B} \Phi_L(Z) = \Phi_L(\bar{Z}), \quad (2.1)$$

$$\Phi_L(Z) = \frac{1}{L \cdot N} \cdot \sqrt{\sum_{n=1}^N \sum_{l=1}^L \left(\frac{x_l^M(t_n, Z) - x_l^O(t_n)}{x_l^M(t_n, Z)} \right)^2} \quad (2.2)$$

где $Z = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_B)$ – вектор параметров модели в соответствии с обозначениями, введенными в подразделе А.1 Приложения работы, B – его размерность, $\bar{Z} = (\bar{\alpha}_1, \bar{\alpha}_2, \dots, \bar{\alpha}_B)$ – значение этого вектора, найденное при идентификации, N – кардинальное число множества Ω , элементами которого являются значения вектора экспериментальных данных $X^O = X^O(t) = \{x_1^O(t), \dots, x_L^O(t)\}$ с координатами, измеренными в моменты времени t_n ($1 \leq n \leq N$) (множества экспериментальных наблюдений), L – размерность этого вектора и соответствующего вектора переменных выхода модели с координатами $X^M(Z) = X^M(t, Z) = \{x_1^M(t, Z), \dots, x_k^M(t, Z)\}$.

То есть близость расчетных модельных и экспериментальных данных оценивается по функционалу невязки, соответствующему методу наименьших квадратов [60]: по сумме квадратов отклонений между вычисленными $x_l^M(t_n, Z)$ и наблюдаемыми $x_l^O(t_n)$ значениями ($l = 1, 2, \dots, L$), ($n = 1, 2, \dots, N$), взятой в нормированном безразмерном виде [144].

Если наблюдения в дискретные моменты времени t_n ($1 \leq n \leq N$) заменяются временным интервалом наблюдений $[t_a, t_b]$, как в пункте 6.1.2, формулы (2.1), (2.2) принимают модифицированный вид:

$$k_u = \min_{Z \in R_+^B} \Phi_{L_u}(Z) = \Phi_{L_u}(\bar{Z}), \quad (2.3)$$

$$\Phi_{Lu}(Z) = \frac{1}{L \cdot (t_b - t_a)} \cdot \sqrt{\int_{t_a}^{t_b} \sum_{l=1}^L \left(\frac{x_l^M(t, Z) - x_l^O(t)}{x_l^M(t, Z)} \right)^2 \cdot dt} . \quad (2.4)$$

В случае единственной переменной выхода ($L=1$), как в пунктах 5.2.3, 5.3.3 и 6.1.2, формулы (2.2), (2.4) видоизменяются следующим образом:

$$\Phi_1(Z) = \frac{1}{N} \cdot \sqrt{\sum_{n=1}^N \left(\frac{x^M(t_n, Z) - x^O(t_n)}{x^M(t_n, Z)} \right)^2} , \quad (2.5)$$

$$\Phi_{1u}(Z) = \frac{1}{t_b - t_a} \cdot \sqrt{\int_{t_a}^{t_b} \left(\frac{x^M(t, Z) - x^O(t)}{x^M(t, Z)} \right)^2 \cdot dt} , \quad (2.6)$$

где $x^M(t, Z) \equiv x_1^M(t, Z)$, $x^O(t) \equiv x_1^O(t)$.

Как следует из формул (2.5), (2.6), в случае одномерного вектора переменных выхода модели смысл значений (2.1), (2.3) целевых функций (2.2), (2.4), найденных в процессе индивидуализации математической модели, подобен среднеквадратическому статистическому отклонению теоретических расчетных значений переменной от соответствующих им экспериментальных данных, нормированных на теоретические значения. Поэтому эту величину рассогласования между экспериментальными данными описываемой переменной и полученными по ним при идентификации модели соответствующими расчетными значениями можно рассматривать как количественную характеристику адекватности модели и достоверности воспроизведения ею описываемой сложной системы.

Поэтому в качестве количественного критерия адекватности модели можно принять выполнение условия:

$$k = \min_{Z \in R_+^B} \Phi_L(Z) \leq \Delta, \quad k_u = \min_{Z \in R_+^B} \Phi_L(Z) \leq \Delta, \quad (2.7)$$

где Δ – предельное значение безразмерной относительной невязки, позволяющее говорить об удовлетворительном качестве описания экспериментальных данных моделью. В большинстве случаев в

качестве такой величины берут 5 % (1 %). Очевидно, что эту величину следует увязывать с относительной погрешностью измерений экспериментальных данных L выходных переменных системы (самой большой по всем переменным).

Таким образом, задача идентификации математической модели сложной системы формулируется в виде минимизационной задачи: найти $\min_{Z \in R_+^B} \Phi_L(Z)$. Она относится к теории экстремальных задач, которая в настоящее время хорошо развита [23; 41; 96; 158; 210]. Существуют многочисленные методы минимизации, начиная от эвристических методов прямого поиска, использующих информацию только о значениях минимизируемой функции до методов минимизации высокого порядка. Имеются также разработанные на их основе пакеты минимизации, входящие в библиотеки компьютерных систем научных и инженерных расчетов.

Однако единой классификации и методологии решения экстремальных задач не существует, так как возможность и эффективность проведения процедуры минимизации определяется свойствами конкретной целевой функции $\Phi(Z)$, прежде всего, наличием у ее гиперповерхности достаточной степени гладкости, желательной ее уномодальности и отсутствием у нее "оврагов" (что конкретно обсуждается далее в пункте 4.4.1 работы). Эти ее свойства определяются как содержательным характером интегральных переменных, по значениям которых проводится минимизация, так и адекватностью их отображения в построенной математической модели с помощью набора параметров, значения которых находятся в этом процессе.

Помимо параметра k (k_u) количественного критерия степени адекватности модели в виде (2.1), (2.3) в случае наличия большого числа экспериментальных данных, образующих множество Ω , можно использовать еще один параметр достоверности воспроизведения моделью описываемой ею сложной системы, дополняющий первый. Для этого следует провести процедуру идентификации модели по подмножеству $\Omega^* \subset \Omega$ и найти значения вектора ее параметров $\bar{Z}^* = (\bar{\alpha}_1^*, \bar{\alpha}_2^*, \dots, \bar{\alpha}_B^*)$, как в пункте 4.4.4. Теперь в качестве параметров,

а также критериев адекватности и достоверности модели могут быть использованы величины, определяемые теми же формулами (2.2), (2.5), но с уже ранее найденным значением $Z = \bar{Z}^*$:

$$k^* = \Phi_L(\bar{Z}^*) \leq \Delta, \quad k_1^* = \Phi_1(\bar{Z}^*) \leq \Delta. \quad (2.8)$$

В работе применяются также качественные критерии адекватности модели объекту из соображений содержательности, которые в отличие от ранее использовавшихся в виде, описанном в пункте 1.2.2, целесообразно было расширить и сформулировать следующим образом:

1. Критерий содержательного смысла модели, ее соответствия содержательным данным и представлениям.
2. Критерий изоморфности в первом приближении (или хотя бы гомоморфности) модели системе.
3. Критерий инвариантности структуры модели и ее настройки при параметрической идентификации относительно вида внешних воздействий.
4. Критерий формы.
5. Критерий глобальности (перманентности) формы.
6. Факторный критерий.
7. Критерий минимальной математической сложности.

Смысл первого из этих критериев очевиден, он отвергает применение формальных методов структурной идентификации.

Второй качественный критерий адекватности, состоящий в изоморфности или хотя бы гомоморфности модели системе, требует взаимнооднозначное или хотя бы однозначное в сторону модели воспроизведение ее выходной функцией, после проведенной ее идентификации, соответствующей функции системы в любом ее состоянии.

Согласно третьему критерию адекватности структура модели системы не должна зависеть от способа вывода ее из равновесного состояния.

Традиционно применяемый при неформальной структурной идентификации модели четвертый критерий адекватности – формы, предусматривает выбор структуры модели из соображений, чтобы соответствующее ей дифференциальное уравнение имело решение аналогичное виду динамики выходной функции системы.

Пятый критерий адекватности, дополняющий четвертый критерий, требует его выполнения не в узком, локальном смысле, а в широком, глобальном, во всех возможных случаях (обстоятельствах).

Шестой факторный критерий адекватности модели объекту состоит в том, что выполнение соответствующих количественных критериев адекватности с увеличением учитываемых факторов (например, численности и разнообразия экспериментальных точек) улучшается для адекватной модели и ухудшается в случае неадекватной.

Традиционный седьмой критерий адекватности – минимальной математической сложности предусматривает выбор минимально возможного порядка дифференциального уравнения структуры модели.

Известно, что эффективность всех методов минимизации резко падает с увеличением размерности вектора параметров идентифицируемой модели. Так в моделях динамики гликемии (5.19), (5.20), всасывания глюкозы в кишечнике (6.3) и функции всасывания (5.15), число параметров равно пяти, что позволило эффективное проведение работы пакета программ минимизации "ToolBox Optimization" на современном персональном компьютере среднего класса.

При переходе к модели углеводного обмена с инсулином в явной форме (6.24), численность подлежащих идентификации параметров возросла почти вдвое, что было невозможно обеспечить имеющимися средствами. Поэтому в этом случае в соответствии с принципом последовательной детализации в структурировании модели она была преобразована к виду (6.25), причем множество координат вектора параметров модели $Z = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_B)$ было разбито на два подмножества $Z_1 = (\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5)$ и $Z_2 = (\alpha_6, \alpha_7, \alpha_8, \alpha_9, \alpha_{10})$. В первое из них вошли 5 параметров модели углеводного обмена, от которых зависит только гликемия – первая из ее переменных. Они совпадают с параметрами модели динамики гликемии и идентифицируются отдельно заранее. Во второе – оставшиеся 5 параметров (реально 3), от которых зависит только вторая переменная – инсулинемия.

2.2. Формальное моделирование динамики гомеостатически саморегулируемой переменной

Типичные экспериментальные данные динамики изменения гомеостатически сохраняемой переменной представлены на рис. Б.3 Приложения для уровня гликемии при ВТТГ. Характерной особенностью этой кривой является ее резкий подъем в результате действия возмущающего фактора с последующим возвращением к равновесному уровню, которое сначала имеет характер, подобный экспоненциально либо гиперболически убывающему, а в конце – слабоосцилляционный. Сначала проанализируем, как чисто формально можно достичь воспроизведения этой специфической кривой аналитическими методами.

2.2.1. Возможности формального математического описания начального участка переходного процесса гомеостатической саморегуляции

Начальный участок резкого убывания значения гомеостатически сохраняемой переменной $u(t)$, выведенной из равновесного состояния u_p в момент времени t_0 , представленный на рис. 1.1 (кривая 2), подобен поведению обратной функции (ветви гиперболы):

$$u(t) = \frac{u_0 \cdot (t_0 + t^*)}{t + t^*}, \quad u_0 = u(t_0), \quad t^* > 0, \quad (2.9)$$

где $t^* > 0$ чисто формальный параметр, не имеющий содержательного смысла, либо убывающей экспоненты

$$u(t) = u_0 \cdot e^{-k \cdot (t - t_0)}, \quad u_0 = u(t_0), \quad k > 0, \quad (2.10)$$

а также их модификаций:

$$u(t) = u_p + (u_0 - u_p) \cdot \frac{t_0 + t^*}{t + t^*}, \quad u_0 = u(t_0), \quad t^* > 0, \quad (2.11)$$

$$u(t) = u_p + (u_0 - u_p) \cdot e^{-k \cdot (t - t_0)}, \quad u_0 = u(t_0), \quad k > 0. \quad (2.12)$$

Аппроксимация типичной кривой свободного переходного процесса возвращения гомеостатически сохраняемой переменной к ее

равновесному значению при $u_p = 80$ ед данными четырьмя функциями приведена на рис. 2.1 и 2.2.

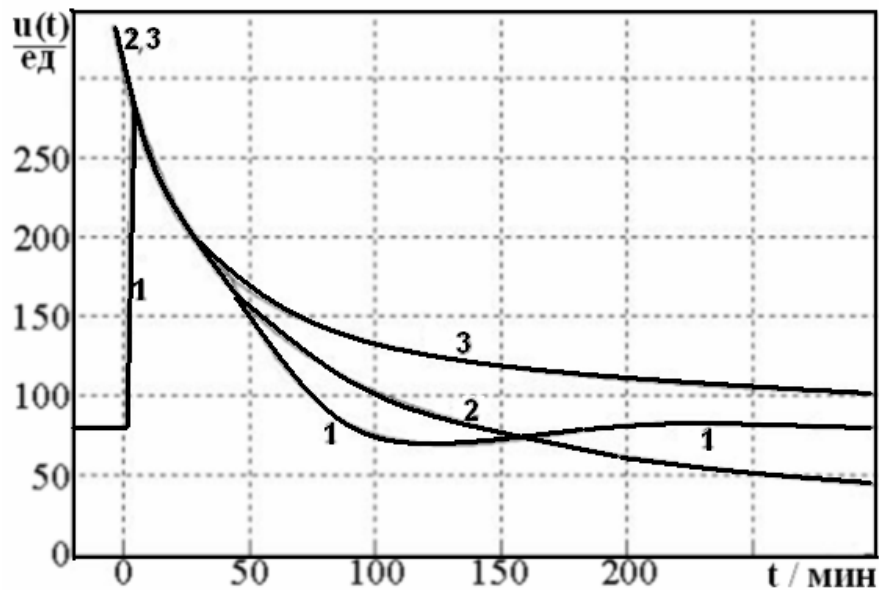


Рис. 2.1. Аппроксимация типичной экспериментальной кривой гомеостатической саморегуляции (1) гиперболами (2.9) и (2.11)

Цифрой 1 на рис. 2.1 и 2.2 обозначена экспериментальная кривая. Цифрой 2 на рис. 2.1 обозначена кривая, описываемая функцией (2.9) при $t_0 = 2$, $t^* = 31$; цифрой 3 – кривая, описываемая функцией (2.11) при $t_0 = 4$, $t^* = 49$. На рис. 2.2 цифрами 2 и 3 обозначены кривые, описываемые функцией (2.10) при $k = 0,020$, $t_0 = 2$ и функцией (2.12) при $k = 0,014$, $t_0 = 2$.

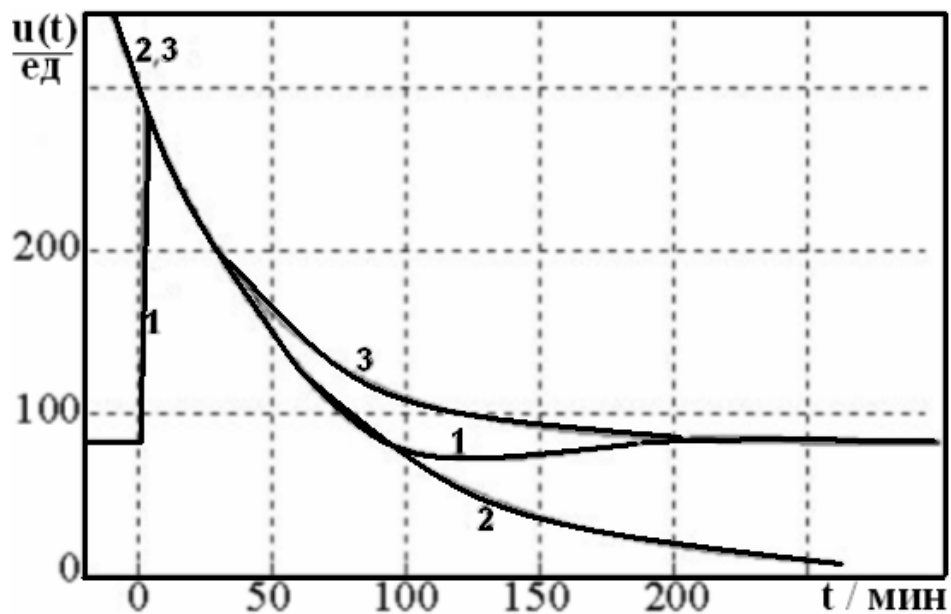


Рис. 2.2. Аппроксимация типичной экспериментальной кривой гомеостатической саморегуляции (1) экспонентами (2.10) и (2.12)

Очевидно, что в самом начале переходного процесса приближение экспериментальной кривой всеми этими функциями за счет подбора их параметров можно сделать достаточно хорошим, и формально нет оснований, предпочитать одну из них другой. Однако, если аperiodические экспоненциальные процессы часто встречаются в природе и в технике, обратные функции (2.9), (2.11) являются чисто формальным описанием части кривой переходного процесса, согласовать их с какими-либо содержательными динамическими закономерностями не представляется возможным.

Экспоненциальная аппроксимация кривой переходного процесса функцией (2.10) на рис. 2.2 также недостаточно удовлетворительна для обобщения и совершенствования. При соответствующем подборе показателя убывания экспоненты, параметра k , она хорошо воспроизводит начальное убывание, но при больших значениях времени дает качественно неверный результат.

Это обусловлено тем, что функция (2.10) является решением дифференциального уравнения, заимствованного из теории радиоактивного распада [198]:

$$du/dt = -k \cdot u. \quad (2.13)$$

Оно соответствует переходному процессу установления нулевого равновесного уровня переменной u_p , который в используемых экспериментальных данных значительно выше нуля.

Функция (2.12) является решением модифицированной экспоненциальной модели $du/dt = -k(u - u_p)$ или иначе:

$$dy/dt = -k \cdot y, \quad (2.14)$$

в которой регулируемая переменная $u(t)$ заменена на ее отклонение $y(t) = u(t) - u_p$ от ее равновесного значения u_p , что несущественно при больших значениях переменной значительно превышающих равновесное значение $u(t) \gg u_p$. Эту модель динамики гомеостатической саморегуляции (2.14) уже можно обосновать из общих соображений. Естественно, что скорость процесса саморегуляции гомеостатически сохраняемой переменной, который обусловлен ее отклонением от равновесного значения, определяется этой же величиной, в первом приближении линейно, то есть согласно уравнению (2.14). Параметр k имеет при этом смысл удельной скорости процесса. Блок-схема соответствующего механизма саморегуляции приведена на рис. 2.3.

Как следует из сказанного выше и видно на рис. 2.2, модель динамики гомеостатической саморегуляции (2.14) на языке отклонений $y(t)$ в определенном смысле, действительно предпочтительнее. В отличие от модели (2.13) она хорошо аппроксимирует не только начало крутого спуска кривой переходного процесса, но также и ее поведение на бесконечности.

Однако, с другой стороны, такая экспоненциальная модель для отклонений $y(t)$ на участке снижения значения регулируемой переменной имеет еще более узкую область применимости, чем модель (2.13). Поэтому для формальной аппроксимации спуска кривой переходного процесса гомеостатической саморегуляции практически более пригодной следует признать модель (2.13), а в качестве основы для построения всюду адекватной модели, более подходит модель (2.14).

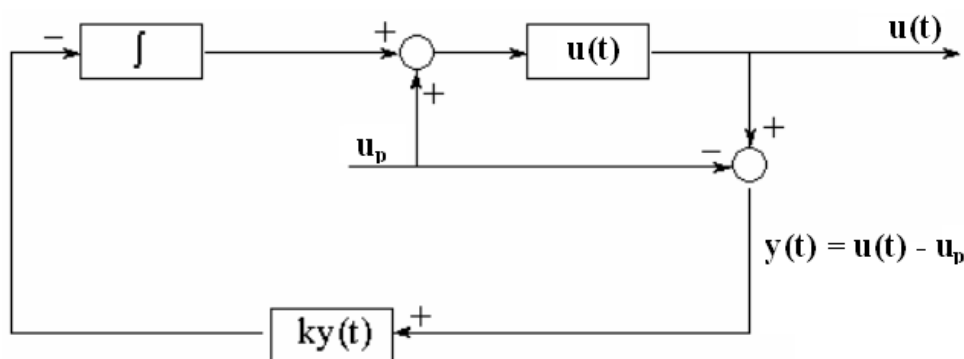


Рис. 2.3. Блок-схема гипотетической саморегуляции уровня гомеостатически сохраняемой переменной $u(t)$ по параметру его отклонения $y(t)$ от его равновесного значения

Однако эта модель соответствует монотонному апериодическому переходному процессу, который даже качественно не может воспроизвести осцилляционный характер всей кривой гомеостатического процесса саморегуляции.

2.2.2. Формальное описание осцилляций кривой гомеостатической саморегуляции

Немонотонный характер, подобный наблюдаемым осцилляциям кривой гомеостатической саморегуляции при приближении к равновесному значению, среди всех известных элементарных и специальных функций имеют лишь функции вида $u(t) = u_p + y(t)$, где $y(t)$ – решение обыкновенного однородного дифференциального уравнения, не ниже второго порядка, либо дифференциально-разностного уравнения с запаздывающим аргументом [141].

Самыми простыми из них являются синусоида с экспоненциально убывающей амплитудой:

$$y = A \cdot e^{-\frac{p}{2} \cdot t} \cdot \sin(\omega \cdot t + \varphi_0), \quad (2.15)$$

функция Бесселя 1-го рода 1-го порядка [243]:

$$y = B \cdot J_1(\alpha \cdot t + \phi_0), \quad (2.16)$$

которые являются решениями дифференциальных уравнений 2-го порядка, соответственно:

$$\frac{d^2 y}{dt^2} + p \cdot \frac{dy}{dt} + q \cdot y = 0 \text{ при } p > 0, q > 0, q > \frac{p^2}{4}, \omega = \sqrt{q - \frac{p^2}{4}},$$

$$t^2 \cdot \frac{d^2 y}{dt^2} + t \cdot \frac{dy}{dt} + (\alpha^2 \cdot t^2 - 1) \cdot y = 0$$

и решение дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом [19; 25; 141; 160]:

$$\frac{du}{dt} = \frac{dy}{dt} = -\beta \cdot y(t - \tau), \quad t \geq t_0, \quad (2.17)$$

$$y(t) = \phi(t), \quad t_0 - \tau \leq t < t_0, \quad y(t_0) = C,$$

где $\phi(t)$ – так называемая, начальная функция, задание которой обеспечивает единственность решения, $\tau \geq 0$ – параметр запаздывания.

При $\tau = 0$ уравнение (2.17) вырождается в уравнение (2.14).

Решение уравнения (2.17) с начальной функцией $\phi(t)$ удобно находится методом шагов (пошагового интегрирования) [25; 160]. В каждый момент времени t это уравнение сводится к элементарной задаче нахождения неизвестного значения функции $y(t)$ по ее известной производной:

$$y(t) = y(t_0) - \beta \cdot \int_{t_0}^t y(s - \tau) \cdot ds, \quad t \geq t_0, \quad (2.18)$$

$$y(t) = \phi(t), \quad t_0 - \tau \leq t < t_0, \quad y(t_0) = C > 0.$$

Интеграл в правой части формулы (2.18) можно вычислить по формулам (4.12) – (4.18), приведенным в подразделе 4.2. Согласно этому алгоритму была составлена программа вычислений на ЭВМ, по которой проводился численный анализ. В процессе численных

экспериментов было найдено числовое значение параметра β , при котором расчетная кривая решения уравнения имеет осцилляционный характер и наилучшим образом соответствует экспериментальным данным.

Однако убедиться в возможности наличия осцилляционного решения у уравнения (2.18) можно, даже не решая его, путем проведения качественного анализа (рис. 2.4).

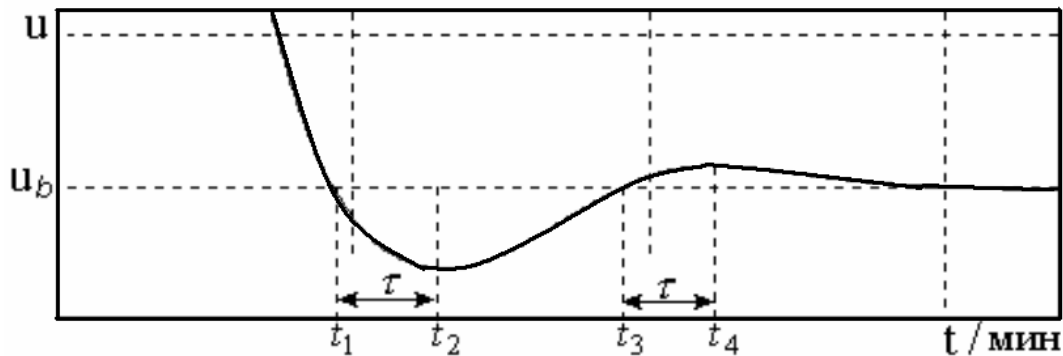


Рис. 2.4. Качественное объяснение возможности наличия осцилляционного решения у дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом на величину τ

Действительно, при значении параметра $\tau = 0$, оно превращается в обыкновенное дифференциальное уравнение 1-го порядка. Известно, что описываемый им переходной процесс, имеет аperiodический, монотонный характер, что не соответствует, как правило, слабо осцилляционной динамике возвращения гомеостатируемой переменной к равновесному значению.

При $\tau \neq 0$, полагая для простоты в уравнении (2.18) начальную функцию $\phi(t)$ тождественно равной нулю, сначала при $t > t_0 + \tau$ получаем убывание значения функции $y(t)$. При этом, когда величина $y(t)$ подойдет к нулевому уровню (равновесному для сохраняемой переменной $u(t)$), благодаря запаздыванию на время τ ее отрицательная скорость изменения $y'(t)$ будет все еще велика по модулю соответственно значительно большему значению рассогласования $y(t - \tau)$. Поэтому нулевое равновесное значение будет пройдено функцией $y(t)$ в момент

времени t_1 со скоростью, определяемой ее значением в предшествующий момент времени $t_1 - \tau$.

В свою очередь, прохождение функцией $y(t)$ нулевого уровня в момент времени t_1 скажется в виде нулевой скорости ее изменения лишь в момент времени на τ мин позже, то есть при $t = t_1 + \tau$. На рис. 2.4 этот момент времени обозначен через t_2 . В ближайшие последующие моменты времени $y(t - \tau) < 0$, соответственно скорость изменения уровня сохраняемой переменной $y'(t) > 0$, то есть он возрастает. Скорость $y'(t)$ будет оставаться положительной и в момент времени t_3 повторного прохождения функцией $y(t)$ через нулевое значение. Это равновесное состояние уровня сохраняемой переменной в момент времени t_3 определит его нулевую скорость изменения в момент времени $t_4 = t_3 + \tau$, после которого скорость $y'(t)$ вновь станет отрицательной и функция $y(t)$ снова будет убывать и т. д.

Лучшие варианты аппроксимации конечного участка кривой переходного процесса гомеостатической саморегуляции осцилляционными функциями (2.15) – (2.17) при $u_p = 80$ ед приведены на рис. 2.5 – 2.7.

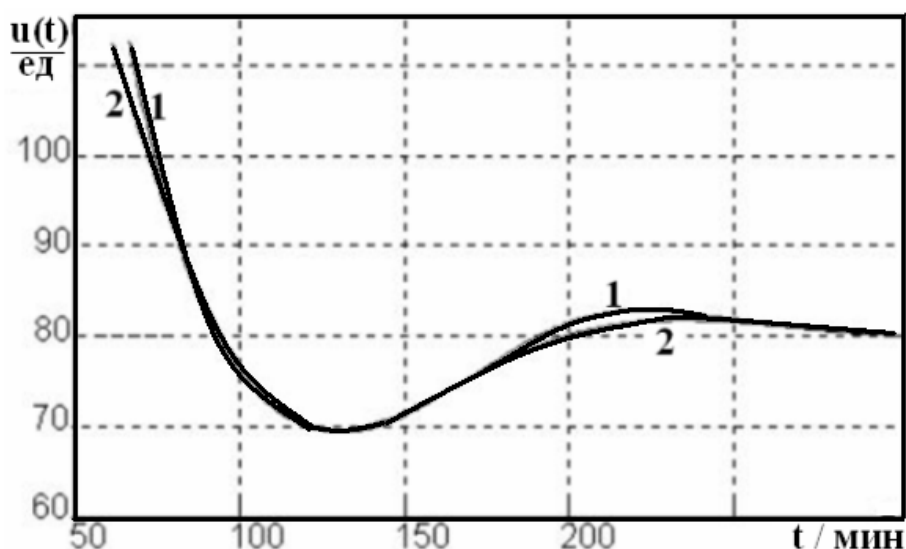


Рис. 2.5. Аппроксимация осцилляционного участка кривой (1) гомеостатической саморегуляции затухающей синусоидой (2)

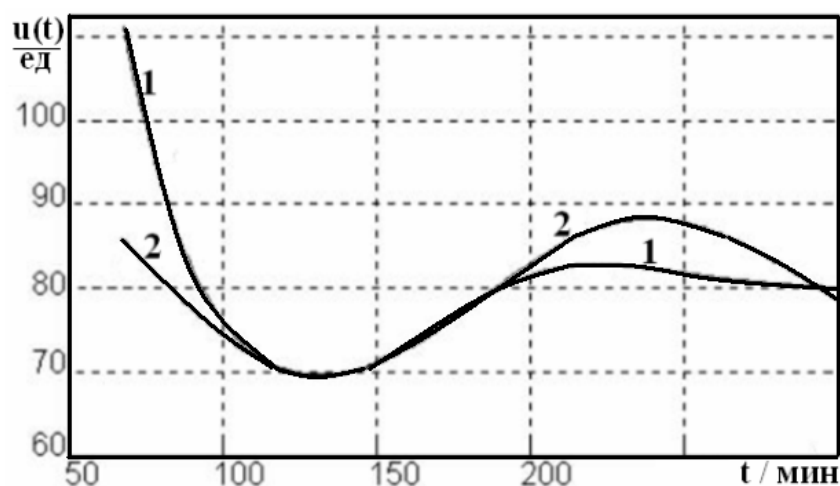


Рис. 2.6. Аппроксимация осцилляционного участка кривой (1) гомеостатической саморегуляции функцией Бесселя (2)

На всех этих рисунках кривая гомеостатической саморегуляции обозначена индексом 1. На рис. 2.5 цифрой 2 обозначен график функции (2.15) при $A=110\text{мг\%}$, $p=0,034\text{мин}^{-1}$, $\omega=0,030\text{мин}^{-1}$ и $\phi_0=0,3$. На рис. 2.6 построен график функции Бесселя (2.16) при $B=110\text{мг\%}$, $\alpha=0,030\text{мин}^{-1}$, $\phi_0=1,2$ (кривая 2). На рис. 2.7 (кривая 2) изображен график решения уравнения (2.17) при следующих значениях параметров: $C=210\text{мг\%}$, $\beta=0,013\text{мин}^{-1}$, $\tau=40\text{мин}$, $t_0=-10\text{мин}$ и специальным образом подобранной начальной функции $\phi(t)$.

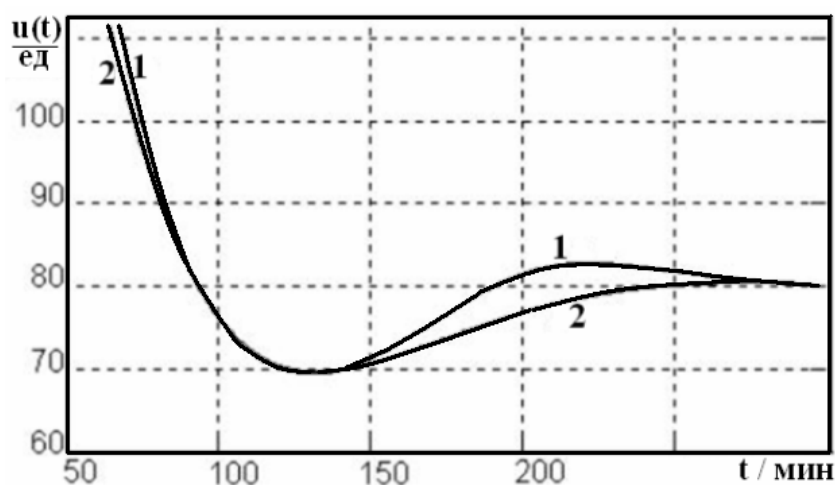


Рис. 2.7. Аппроксимация осцилляционного участка кривой (1) гомеостатической саморегуляции решением (2) уравнения (2.17)

С формальной точки зрения очевидно наилучшее описание осцилляций кривой гомеостатической саморегуляции на рассматриваемом временном интервале 60 – 300 минут синусоидой (2.15) на рис. 2.5. Решение дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом (2.17) дает несколько худшее приближение на рис. 2.7. Еще хуже аппроксимация гликемической кривой на рис. 2.6 функцией Бесселя (2.16).

Однако, несколько проигрывая синусоиде в степени аппроксимации отдельной части кривой гомеостатической саморегуляции, решение дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом в целом имеет перед ней решающее преимущество. Эта функция – единственная из трех функций (2.15) – (2.17) может к тому же описать экспоненциально убывающее поведение начального участка рассматриваемой кривой лишь за счет количественного изменения ее параметра (уменьшении значения τ), а не качественных преобразований, как в случаях синусоиды и функции Бесселя. Блок-схема механизма гипотетической гомеостатической саморегуляции по параметру с запаздыванием, который соответствует уравнению (2.17), приведена на рис. 2.8.

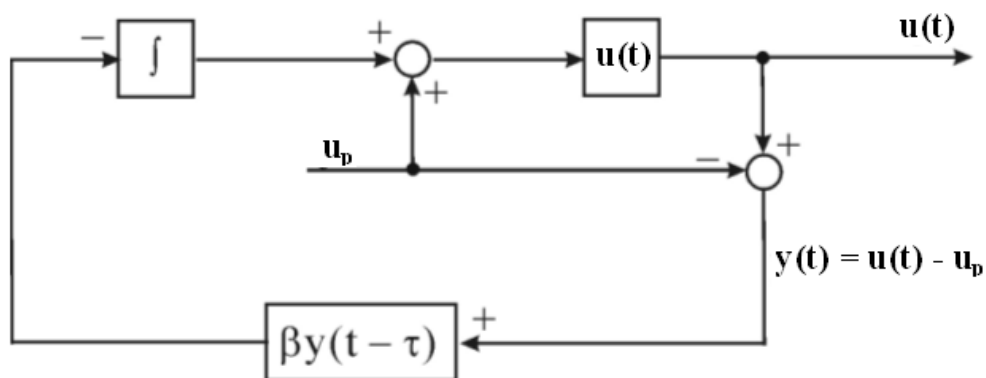


Рис. 2.8. Блок-схема саморегуляции уровня гомеостатически сохраняемой переменной по параметру его отклонения от его равновесного значения при наличии запаздывания

Эта модель саморегуляции (2.17) подобна экспоненциальной модели (2.14): скорость регуляции прямо пропорциональна отклонению сохраняемой переменной от ее равновесного значения, но не в данный

момент времени, а в предшествующий, на τ минут раньше (рис. 2.4). Параметр β в этой модели аналогично параметру k в модели (2.14) имеет смысл удельной скорости процесса саморегуляции. Такое описание осцилляционного поведения динамики гомеостатически сохраняемой переменной, по-видимому, наиболее адекватно и естественно.

2.2.3. Исследование природы осцилляций гомеостатических саморегуляций

Наблюдаемые при гомеостатической саморегуляции слабые осцилляции уровня сохраняемой переменной (рис. 1.2), означают некоторую инерционность ее механизма. Она приводит к тому, что динамика стремления этой переменной к равновесному значению определяется ее рассогласованием с ним, но не в данный текущий момент времени, а несколько ранее. Характер такой инерционности может быть, вообще говоря, различным: локальным и интегральным. В первом случае динамика изменения уровня сохраняемой переменной в данное время t зависит от его же значения в какой-либо предшествующий момент времени, который был на τ минут раньше, что аналитически можно записать с учетом внешнего поступления сохраняемой переменной с интенсивностью $f(t)$ уравнением:

$$dy/dt = -k \cdot y(t - \tau) + f(t), \quad t \geq 0.$$

То есть в случае локальной инерционности механизма саморегуляции уровня сохраняемой переменной соответствующая минимальная математическая модель имеет вид дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздыванием (А.15), которое, как показано в пункте 2.2.2, может иметь осцилляционное решение.

Возможно, что характер инерционности механизма саморегуляции уровня сохраняемой переменной более сложный – интегральный, что можно назвать последствием. Тогда динамика изменения уровня этой переменной в данный момент времени t зависит от всех его предшествующих значений на протяжении целого временного интервала $[a, t]$:

$$dy/dt = -\int_a^t g(s) \cdot y(s) \cdot ds - k \cdot y(t) + f(t), \quad (2.19)$$

где $a < t$ – некоторое число, $g(s)$ – положительная функция своего аргумента.

Уравнение (2.19) является интегро-дифференциальным уравнением. Продифференцировав его по t , получим обыкновенное дифференциальное уравнение 2-го порядка вида (А.21). То есть в этом случае минимальная модель гомеостатической саморегуляции имеет 2-й порядок.

Последствие, приводящее к инерционности, может быть, вообще говоря, и более сложным, например, двойным:

$$dy/dt = -\int_b^t ds \int_c^s v(z) \cdot y(z) \cdot dz - \int_a^t g(s) \cdot y(s) \cdot ds - k \cdot y(t) + f(t), \quad (2.20)$$

тройным и т. д. Соответствующее ему обыкновенное дифференциальное уравнение динамики гомеостатической саморегуляции (ее минимальная математическая модель) при этом будет иметь третий, четвертый порядок и т. д.

2.3. Структурная идентификация математической модели гомеостатической саморегуляции

2.3.1. Формальное моделирование гомеостатической системы саморегуляции

Известно, что описать и экспоненциальное убывание, и осцилляции кривой возможно, как решением дифференциального уравнения

1-го порядка с запаздыванием, так и решением обыкновенного дифференциального уравнения 2-го порядка. При этом в обоих случаях необходимо изменение их численных параметров, которые теперь нельзя будет использовать для характеристики механизма гомеостатической саморегуляции гомеостатической системы, как предполагалось ранее. Вернее, можно было бы считать эти параметры,

зависящими от значения функции $y(t)$: при больших ее значениях одним образом, а при малых – другим [125; 134]. Но тогда мы приходим к противоречию: функция $y(t)$ зависит от параметров, а они в свою очередь зависят от нее. Кроме того, при таком подходе приходится вводить новые чисто формальные параметры, которым нельзя придать содержательного смысла.

Очевидно, что самым простым и естественным решением данной проблемы является введение в модель двух отдельных каналов саморегуляции уровня сохраняемой переменной по принципу отрицательной обратной связи (рис. 2.9).

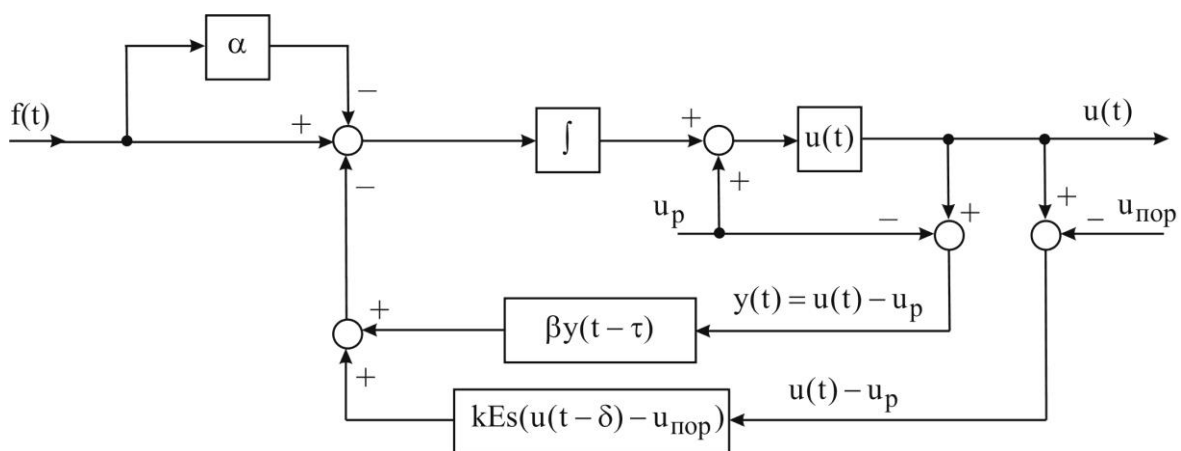


Рис. 2.9. Блок-схема саморегуляции уровня переменной по параметру ее отклонения от ее равновесного значения при наличии запаздывания с учетом пороговой регуляции и регуляции по возмущающему воздействию

Первый из них с управляющим сигналом – рассогласованием $y(t) = u(t) - u_p$ уровня переменной $u(t)$ и ее равновесного значения u_p обладает инерционностью с постоянным временем запаздывания $\tau \geq 0$ и действует стационарно. Его парциальный вклад в динамику регуляции переменной можно представить в виде:

$$-\beta \cdot y(t - \tau), \quad (2.21)$$

где числовой коэффициент β – удельная интенсивность парциального процесса возвращения к равновесному состоянию.

Если уровень переменной выше ее равновесного значения, выражение (2.21) описывает его понижение. При отрицательных значениях функции рассогласования $y(t)$ это же выражение описывает процесс повышения уровня переменной. Второй, практически мгновенный канал саморегуляции переменной (присущее ему запаздывание на время $\delta \leq \tau$ обусловлено временем установления единого значения этой переменной в компартменте), имеет пороговый характер. Он функционирует только при превышении уровнем переменной некоторого порогового уровня u_{nop} . То есть управляющим сигналом в этом канале регуляции является величина $Es(u(t - \delta) - u_{nop})$, где функция $Es(z)$ определена формулой:

$$Es(z) = z \cdot e(z), \quad (2.22)$$

причем $e(z)$ – единичная функция Хевисайда: $e(z) = \begin{cases} 0, & z < 0, \\ 1, & z \geq 0. \end{cases}$

При этом парциальный вклад этого канала в интенсивность регуляции уровня переменной имеет вид: $-k \cdot Es(u(t - \delta) - u_{nop})$, где параметр регуляции k аналогичен тому, что фигурирует в экспоненциальной модели (2.14).

Характерной особенностью типичных экспериментальных данных динамики изменения гомеостатически сохраняемой переменной, представленных на рис. Б.3 для уровня гликемии при ВТТГ, является подъем кривой динамики ее изменения в результате действия возмущающего фактора с интенсивностью $f(t)$ до уровня существенно ниже того, что количественно адекватен ему. Это означает, что в общем случае в гомеостатической регуляции участвует еще один безинерционный, практически мгновенно действующий, канал саморегуляции, параметром в котором является интенсивность самого возмущающего действия $f(t) \geq 0$, ослабляющий это возмущение. Поэтому вклад этого механизма регуляции в общую динамику гомеостатического переходного процесса можно представить в виде: $-\alpha \cdot f(t)$, где α – числовой параметр, заключенный в пределах: $0 \leq \alpha \leq 1$.

Баланс интенсивностей внешнего возмущающего фактора и выделенных трех каналов саморегуляции гомеостатически сохраняемой переменной приводит к дифференциальному уравнению, соответствующему блок-схеме, представленной на рис. 2.9:

$$\begin{aligned} y'(t) &= f(t) - \alpha \cdot f(t) - \beta \cdot y(t - \tau) - k \cdot Es(u(t - \delta) - u_{nop}), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (2.23)$$

В частном случае $u_{nop} = u_p$ блок-схема рис. 2.9 и уравнение (2.23) принимают вид, представленный на рис. 2.10 и выражением (2.24):

$$\begin{aligned} y'(t) &= (1 - \alpha) \cdot f(t) - \beta \cdot y(t - \tau) - q \cdot Es(y(t - \delta)), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (2.24)$$

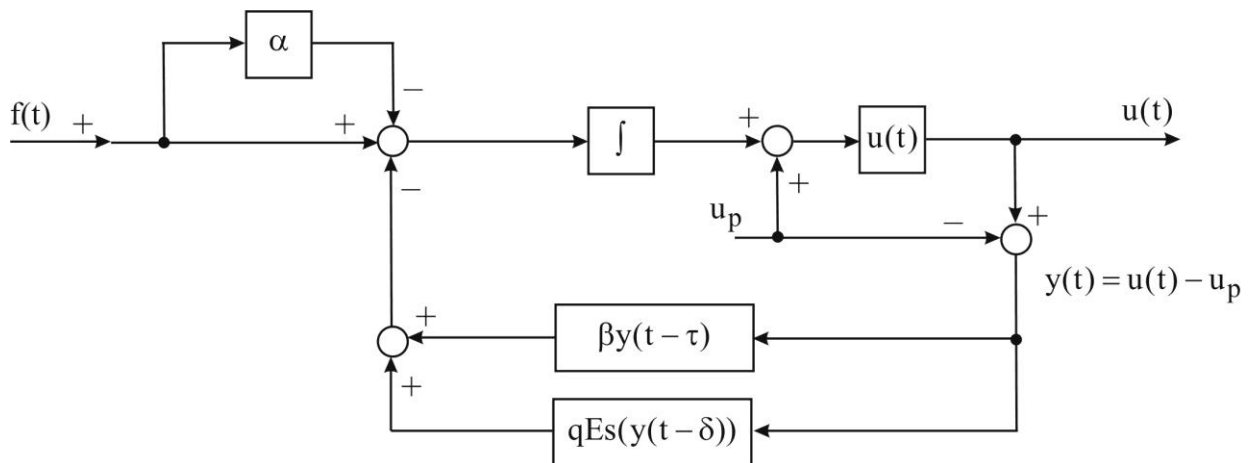


Рис. 2.10. Блок-схема саморегуляции уровня переменной по параметру ее отклонения от ее равновесного значения при наличии запаздывания с регуляцией по возмущающему воздействию

Уравнения (2.23), (2.24) принадлежат к виду уравнений (А.15), рассмотренных также в пункте 2.2.2, где показано, что они могут иметь осцилляционные решения. В уравнении (2.24) их наличие обеспечивает второй член его правой части.

При этом третий член определяет почти экспоненциальное убывание переменной при высоком ее уровне. Первый член правой части уравнения (2.24) адекватно описывает подъем кривой. То есть эта

модель может воспроизвести всю кривую динамики гомеостатически сохраняемой переменной, включая время выведения ее из равновесного состояния.

2.3.2. Вывод математического уравнения гомеостатической саморегуляции

Уравнения гомеостатической саморегуляции (2.23), (2.24), полученные ранее формально при аппроксимации конкретных экспериментальных данных, можно также вывести на основе общих соображений. Действительно, гомеостатически сохраняемая переменная $u(t)$ выступает одновременно и как регулируемый параметр к некоторому равновесному значению u_p , и как управляющий фактор регуляции. При этом по аналогии с теорией автоматического регулирования [47], гомеостатическая регуляция может осуществляться каналами обратной отрицательной связи как по параметру, то есть по рассогласованию $y(t) = u(t) - u_p$, так и по его производной. Как следует из эмпирического уравнения (2.23), к этим каналам регуляции следует добавить возможную регуляцию по возмущающему фактору и канал (каналы) возможной пороговой регуляции по отклонению переменной не от равновесного значения u_p , а от какого-то другого уровня u_{nor} , в общем случае, не равного ему. Для простоты ограничимся учетом только одной такой пороговой регуляции.

Необходимое уравнение динамики гомеостатически саморегулируемой переменной $u(t)$ представляет собой уравнение баланса, то есть равенство полной скорости ее изменения $u'(t)$ алгебраической сумме интенсивности $f(t)$ ее поступления извне и парциальных скоростей нескольких возможных каналов ее саморегуляции. Возможный осцилляционный характер переходного процесса гомеостатической саморегуляции требует введения последействия в каналах обратной отрицательной связи по параметру. Это последействие в управляющем сигнале может иметь как локальный характер с запаздыванием на время $\tau > 0$: $y(t - \tau)$ (возможно с запаздываниями на времена $\tau_i \geq 0$ ($i = 1, 2, 3, \dots, n$): $y(t - \tau_i)$), так и интегральный, при котором в регуляции участвуют все значения

рассогласования на временном континууме $[t_0, t]$ от какого-то момента времени t_0 до текущего момента t , возможно с разными весами, учитываемыми введением функции $b(t): \int_{t_0}^t b(s)y(s)ds$.

Соответствующая вкладу каждого из этих управляющих сигналов парциальная скорость возвращения уровня переменной $u(t)$ к ее базальному значению u_p является функцией рассогласования с противоположным знаком: $-F_i(y(t - \tau_i))$ и $-F_0(\int_{t_0}^t b(s)y(s)ds)$ (рис. 2.11).

Из общих соображений, все эти функции должны обладать такими свойствами: они нечетные, обращаются в нуль в нуле, при положительных значениях аргумента принимают положительные значения и возрастают по модулю с увеличением модуля аргумента.

Помимо каналов гомеостатической саморегуляции по параметру $y(t) = u(t) - u_p$ она может осуществляться также и по его производной $y'(t)$ с интенсивностью, которая является отрицательной функцией своего аргумента: $-\Phi(y'(t))$.

Аналитическая запись перечисленных факторов, влияющих на уровень гомеостатически сохраняемой переменной, приводит к следующему интегродифференциальному уравнению с запаздывающим аргументом, соответствующему блок-схеме общей модели гомеостатической системы саморегуляции с одномерной переменной выхода (рис. 2.11):

$$y'(t) = (1 - \alpha) \cdot f(t) - \Phi(y'(t)) - \sum_{i=1}^n F_i(y(t - \tau_i)) - F_0(\int_{t_0}^t b(s) \cdot y(s) \cdot ds) - k \cdot Es(u(t - \delta) - u_{nop}) \quad (2.25)$$

где $\delta \leq \tau_i$ – время установления единого значения переменной $u(t)$ в компартменте.

Из общих соображений очевидно, что функция $\Phi(z)$ при этом должна обладать следующими свойствами:

1. $\forall z \geq 0 \quad \Phi(z) \geq 0$,
2. $\Phi(0) = 0$,
3. $\forall z_1, z_2: 0 \leq z_1 < z_2 \Rightarrow 0 \leq \Phi(z_1) < \Phi(z_2)$,
4. $\forall z \geq 0 \quad \Phi(z) \leq z$.

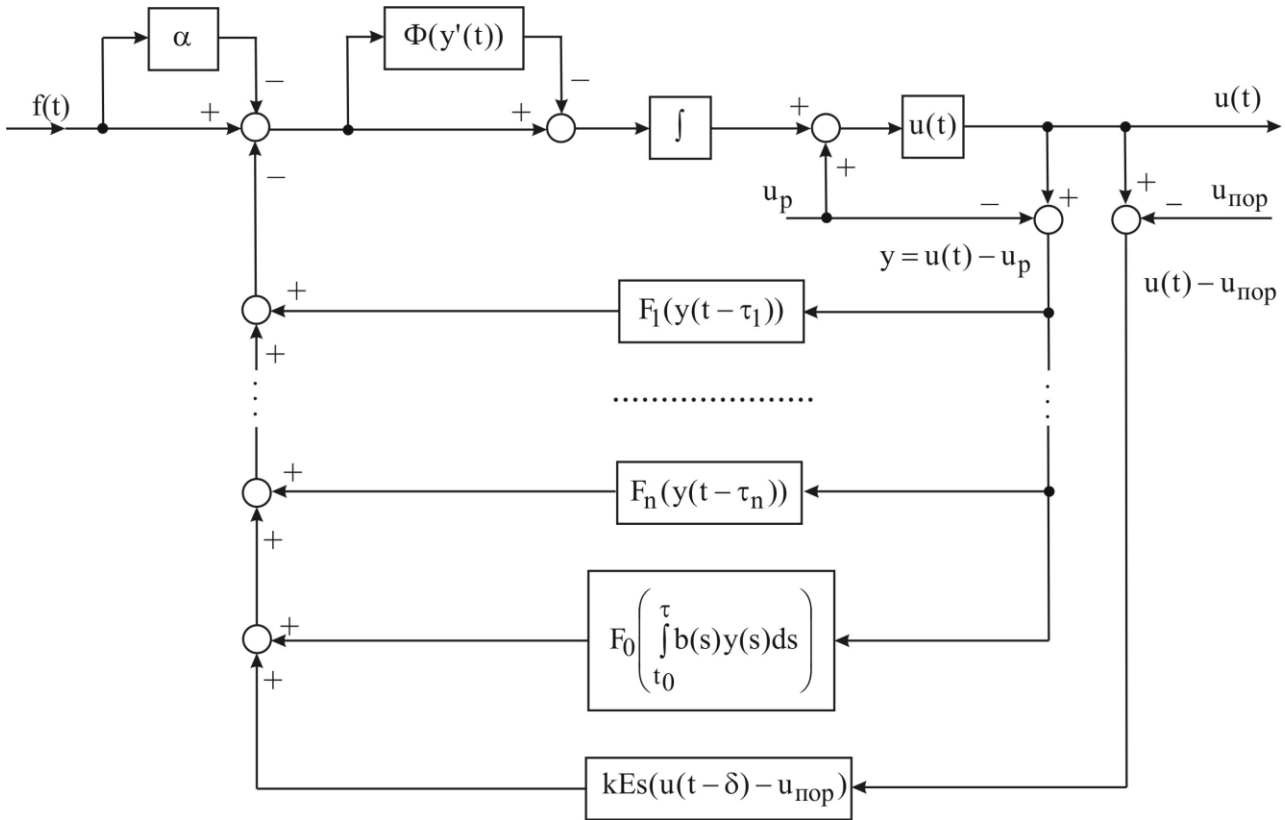


Рис. 2.11. Блок-схема общей модели гомеостатической системы саморегуляции с одномерной переменной выхода: по параметру, по его производной и по возмущающему фактору

Как нетрудно видеть, перечисленным условиям из элементарных функций удовлетворяет лишь линейная функция с нулевым свободным членом и угловым коэффициентом наклона, меньшим единицы. Так что функцию $\Phi(z)$ можно конкретизировать: $\Phi(z) = \alpha_1 \cdot z$, где $0 < \alpha_1 < 1$. Это отражено на рис. 2.12 на блок-схеме общей модели гомеостатической саморегуляции и в соответствующем уравнении:

$$y'(t) = (1 - \alpha) \cdot f(t) - \alpha_1 \cdot y'(t) - \sum_{i=1}^n F_i(y(t - \tau_i)) - F_0\left(\int_{t_0}^t b(s) \cdot y(s) \cdot ds\right) - k \cdot Es(u(t - \delta) - u_{nop}) \quad (2.26)$$

Разложим функции $F_i(z)$ и $F_0(z)$ в уравнении (2.26) в ряды по степеням аргумента, ограничиваясь линейными приближениями.

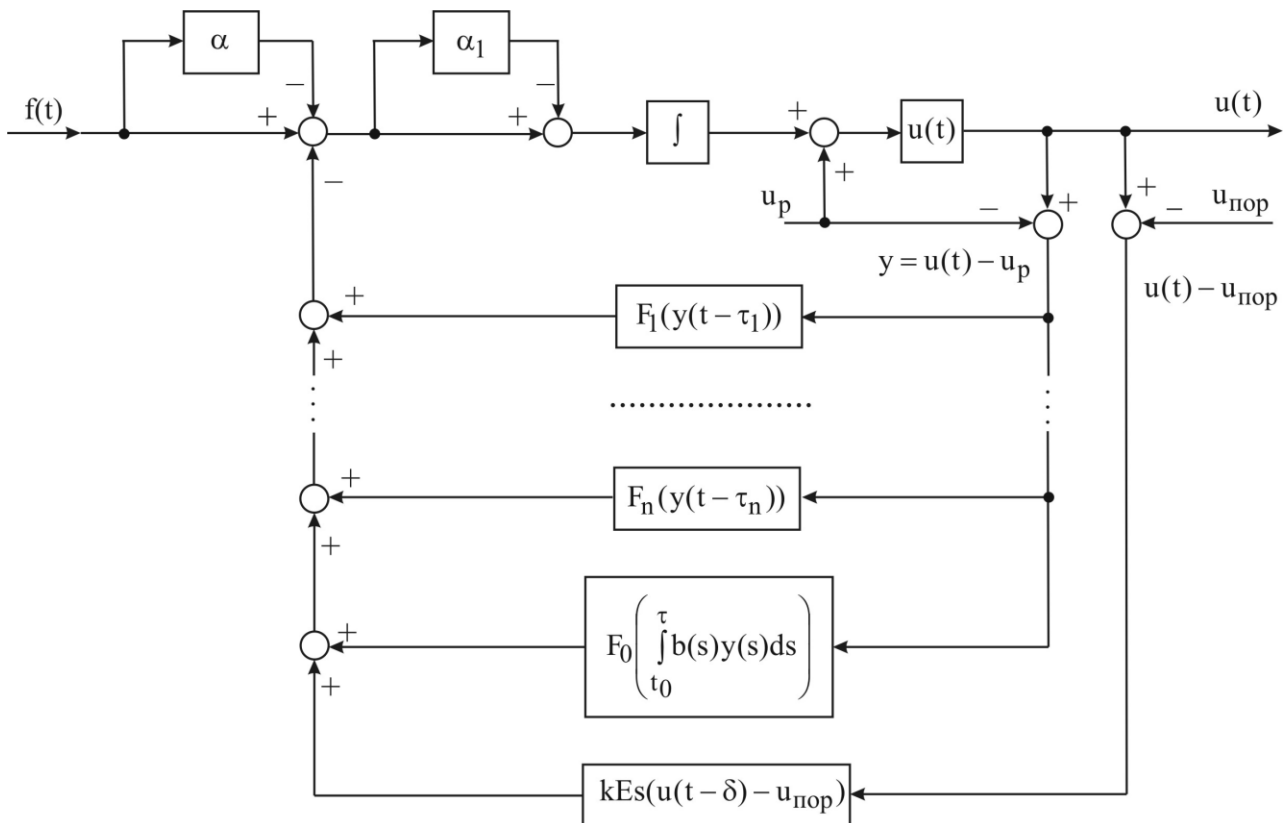


Рис. 2.12. Блок-схема модифицированной модели гомеостатической системы саморегуляции с одномерной переменной выхода: по параметру, по его производной и по возмущающему фактору

При этом, учитывая свойства этих функций, получим уравнение гомеостатической саморегуляции, к которому для единственности его решения добавлена начальная функция $\phi(t)$:

$$y'(t) = \varphi(t), \quad t \geq 0, \quad \varphi(t) = (1 - \alpha) \cdot f(t) - \alpha_1 \cdot y'(t) - \sum_{i=1}^n a_i \cdot (y(t - \tau_i)) - \int_{t_0}^t b(s) \cdot y(s) \cdot ds - k \cdot Es(u(t - \delta) - u_{\text{пор}}), \quad (2.27)$$

$$y(t) = \phi(t), \quad -\tau \leq t \leq 0.$$

Здесь a_i – числовые коэффициенты первых членов разложения в степенные ряды соответствующих функций, аналогичный коэффициент в разложении последнего члена правой части уравнения (2.25) включен в измененную функцию $b(t)$. Уравнению (2.27) соответствует блок-схема модели, приведенная на рис. 2.13.

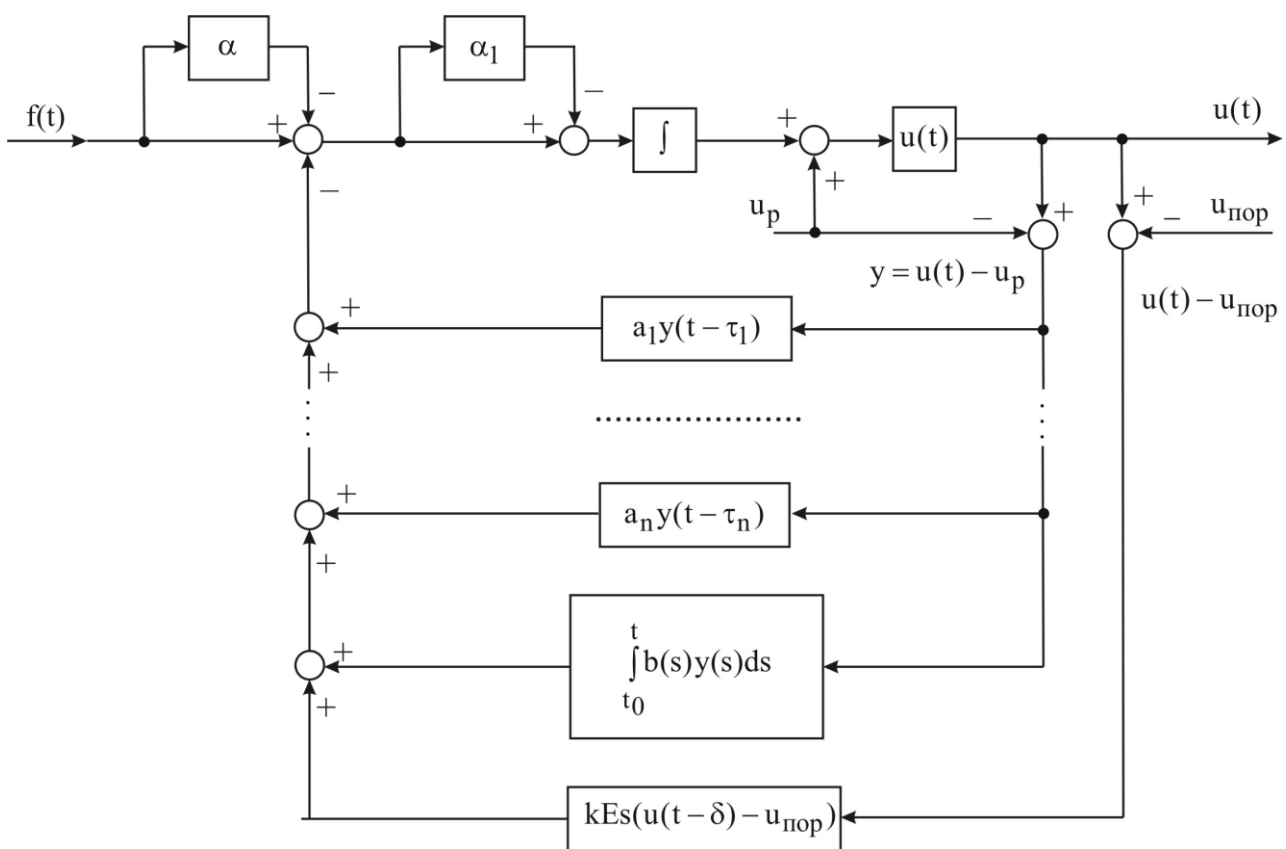


Рис. 2.13. Блок-схема модели гомеостатической системы саморегуляции с одномерной переменной выхода: по параметру (в линейном приближении), по его производной и по возмущению

Учтенная в схеме на рис. 2.13 и в уравнении (2.27) экстренная безинерционная регуляция по производной включается лишь в моменты выведения сохраняемой переменной из равновесного состояния под воздействием увеличения ее уровня вследствие поступления извне

дополнительного количества этой переменной с интенсивностью $f(t)$. Поэтому первичным управляющим сигналом в этой безинерционной регуляции является интенсивность $f(t)$ и ее можно будет объединить с учтенной ранее регуляцией по возмущающему фактору: так, как показано на рис. 2.14, при этом уравнение (2.27) преобразуется в уравнение (2.28):

$$y'(t) = \varphi(t), \quad t \geq 0, \quad \varphi(t) = (1 - \alpha) \cdot f(t) - \sum_{i=1}^n a_i \cdot (y(t - \tau_i)) - \int_{t_0}^t b(s) \cdot y(s) \cdot ds - k \cdot Es(u(t - \delta) - u_{\text{пор}}),$$

$$y(t) = \phi(t), \quad -\tau \leq t \leq 0$$
(2.28)

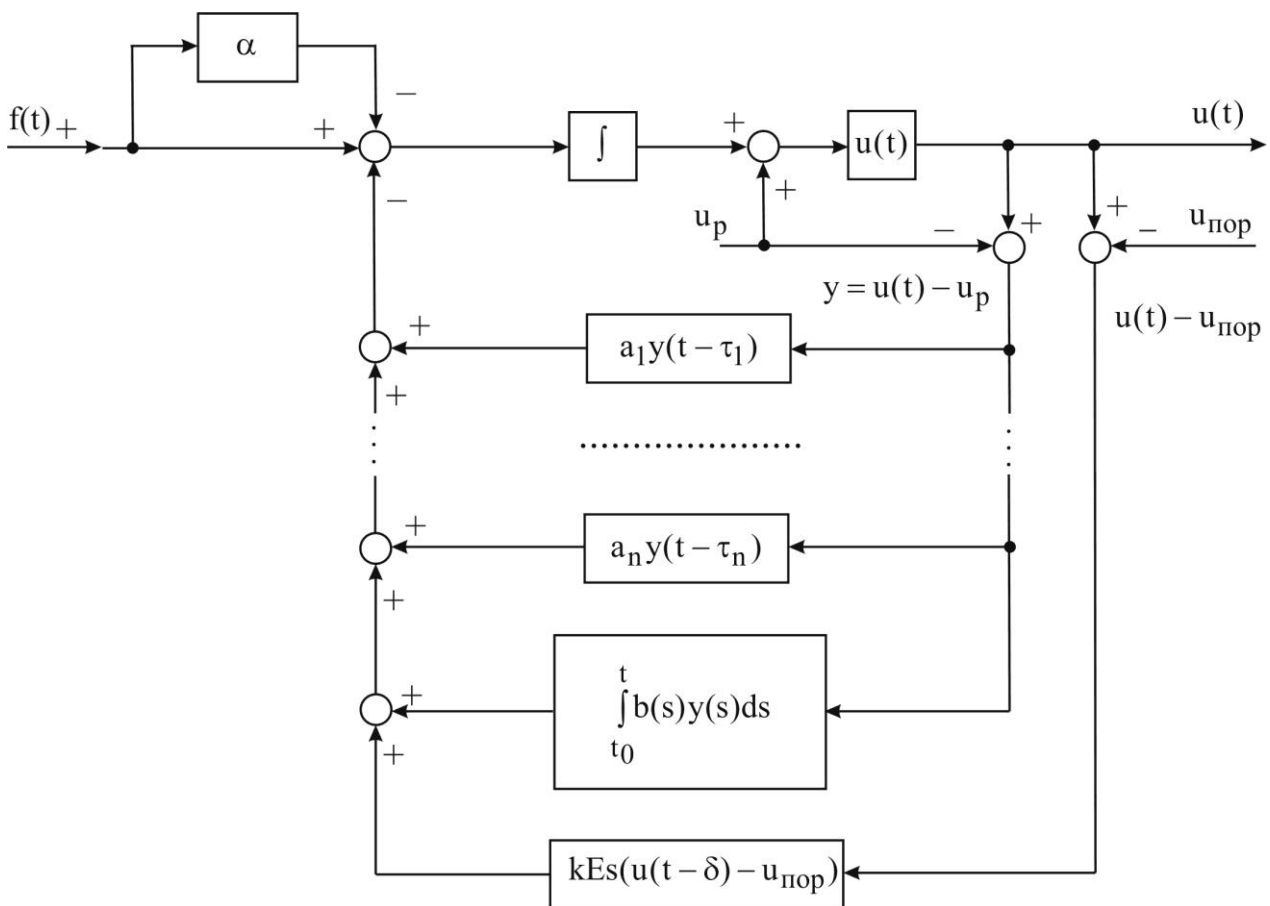


Рис. 2.14. Блок-схема общей модели системы гомеостатической саморегуляции с одномерной переменной выхода по параметру (в линейном приближении) и по возмущающему фактору

Учитывая, что гомеостатическое возвращение сохраняемой переменной $u(t)$ к ее равновесному значению u_p может осуществляться разными механизмами при положительных и при отрицательных отклонениях ее от него, разложение функций $F_i(y(t))$ ($i=0,1,2,\dots, n$) в ряды по степеням аргумента в блок-схеме на рис. 2.12 и в уравнении (2.26) необходимо проводить также отдельно и изображать разными пороговыми каналами, записывать разными пороговыми членами с соответствующими параметрами интенсивности a_i^{\mp} . Кроме того, детерминированную модель на рис. 2.14 и соответствующее ему уравнение (2.28) целесообразно обобщить, введя в них возможные внешние случайные аддитивные помехи $\xi(t)$, связанные с ошибками измерений, и зависимость параметров модели от времени, как это показано на рис. 2.15 и в формуле (2.29):

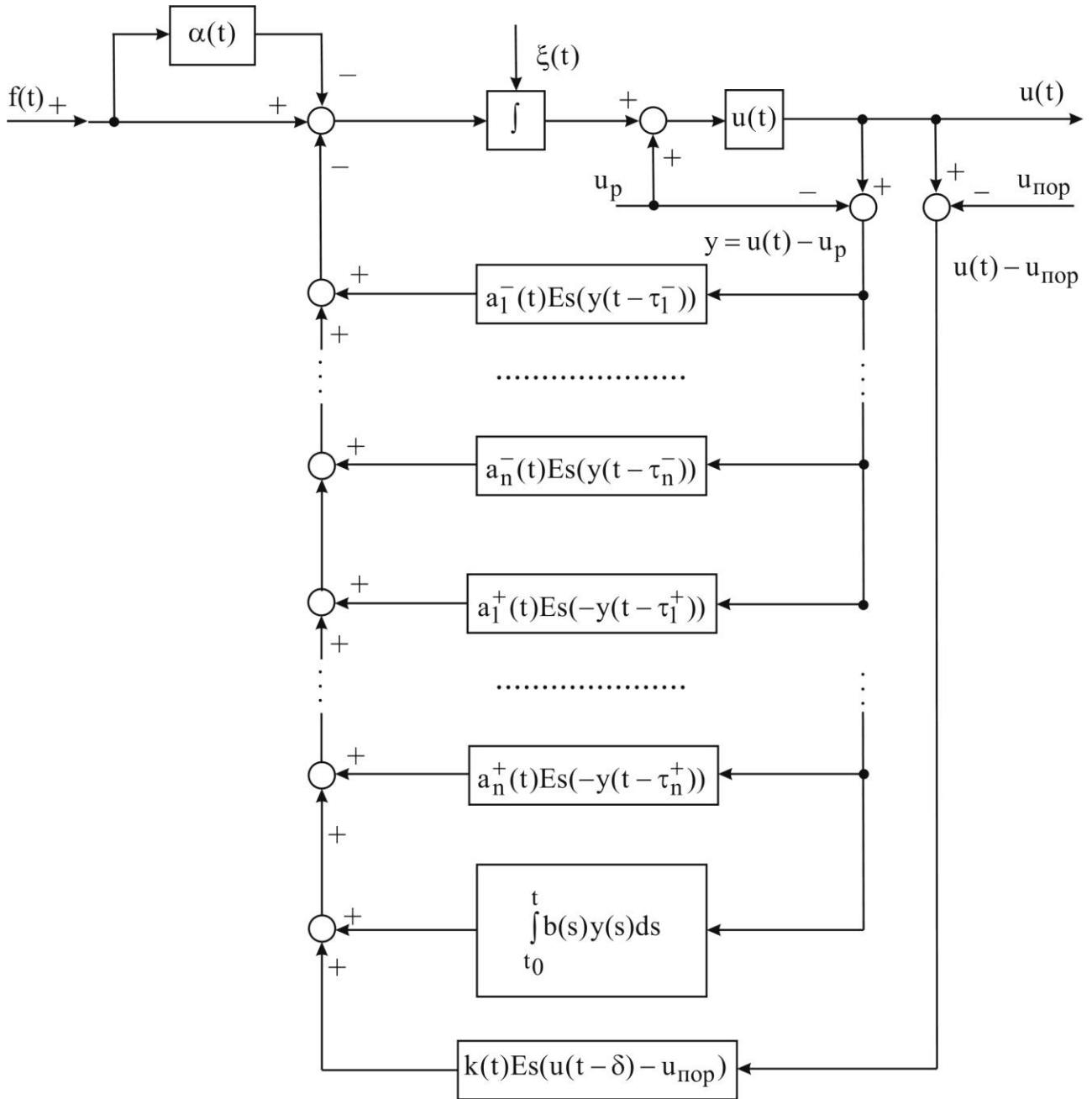


Рис. 2.15. Блок-схема стохастической модели гомеостатической саморегуляции с одномерной переменной выхода по параметру в линейном приближении и по возмущающему фактору

$$\begin{aligned}
 y'(t) &= \varphi(t), \quad t \geq 0, \quad \varphi(t) = (1 - \alpha(t)) \cdot f(t) + \xi(t) - \\
 &\quad - \sum_{i=1}^n a_i^-(t) \cdot Es(y(t - \tau_i^-)) + \sum_{i=1}^n a_i^+(t) \cdot Es(-y(t - \tau_i^+)) - \\
 &\quad - \int_{t_0}^t b(s) \cdot y(s) \cdot ds - k(t) \cdot Es(u(t - \delta) - u_{nop}), \\
 y(t) &= \phi(t), \quad -\tau \leq t \leq 0.
 \end{aligned} \tag{2.29}$$

Эти помехи соответствуют неучтенным ранее различным второстепенным внутренним неконтролируемым факторам, влияние которых следует рассматривать как случайное. Здесь знаки \mp введены в соответствии с направлением изменения переменной $u(t)$, τ_i^{\mp} – соответствующие запаздывания и использована специальная пороговая функция $Es(z)$ (2.22).

Как показано в работе [85], применение стохастической модели позволяет построить итерационный процесс для минимизации функционала невязки расчетных и экспериментальных данных, а также использовать известные критерии математической статистики для проверки адекватности модели.

Уравнение (2.29) является обобщением полученных ранее уравнений (2.23), (2.24).

В свою очередь оно может быть дополнительно обобщено при учете высших нелинейных членов разложения функций $F_i(z)$ ($i = 0, 1, 2, \dots, n$), $F_0(z)$ в степенные ряды в уравнении (2.26), при учете нескольких возможных пороговых каналов регуляции по параметру, а также при учете возможных интегральных последствий высших порядков, как в уравнении (2.20).

Простое интегро-дифференциальное уравнение саморегуляции одномерной переменной произвольной природы (2.20) и его обобщение (2.29), как частный случай, содержат известные уравнения переходных процессов в механических системах, в электрических цепях и в системах автоматического регулирования, например, уравнение переходного процесса для тока в замкнутом контуре:

$$i'(t) = \frac{1}{L} \cdot E(t) - \frac{R}{L} \cdot i(t) - \frac{1}{LC} \cdot \int_{t_0}^t i(s) \cdot ds, \quad (2.30)$$

где R – активное сопротивление;

L – индуктивность;

C – емкость.

То есть в механических и электрических системах представлено простейшее интегральное последствие. При этом описывающее его уравнение типа (2.30) при дифференцировании переходит в обыкновенное дифференциальное уравнение 2-го порядка. В зависимости от параметров и от начальных условий оно соответствует осцилляционному либо апериодическому переходному процессу.

В других частных случаях из уравнения (2.29) получаются уравнение экспоненциального переходного процесса и уравнения с запаздывающим аргументом, которые, как известно, могут описывать и монотонный, близкий к экспоненциальному, переходный процесс, и осцилляционный: уравнение $y'(t) = (1 - \alpha) \cdot f(t) - a_1 \cdot y(t) - a_2 \cdot y(t - \tau)$, уравнение (2.24) и уравнения (2.31), (2.32), с точностью до обозначений совпадающие с уравнениями (5.4), (5.5) динамики гликемии:

$$y'(t) = \varphi(t), \quad t \geq 0, \quad \varphi(t) = (1 - \alpha) f(t) - a_1^- Es(y(t - \tau_1^-)) + a_1^+ Es(-y(t - \tau_1^+)) - k Es(u(t - \delta) - u_{nop}), \quad (2.31)$$

$$y(t) = \phi(t), \quad -\tau \leq t \leq 0,$$

$$y'(t) = \varphi(t), \quad t \geq 0, \quad \varphi(t) = (1 - \alpha) f(t) - a_1^- Es(y(t - \tau_1^-)) + a_1^+ Es(-y(t - \tau_1^+)) - k_1 Es(u(t - \delta) - u_{nop1}) - k_2 Es(u(t - \delta) - u_{nop2}), \quad (2.32)$$

$$y(t) = \phi(t), \quad -\tau \leq t \leq 0.$$

В этих уравнениях гомеостатической саморегуляции и в соответствующих блок-схемах на рис. 2.10, 5.3 и 5.4 отсутствует интегральное последствие. То есть, помимо традиционно используемого описания осцилляций гармоническими функциями, связанного с интегральным типом последствия, существует широкий класс сложных гомеостатических систем, например, в физиологии, в экологии, в экономике, в которых оно отсутствует. Поэтому предшествующие попытки их описания неадекватными уравнениями типа (2.30) или, что то же, обыкновенным дифференциальным уравнением 2-го порядка оказались неэффективными.

2.4. Выводы по второму разделу

Во втором разделе разработаны и изложены основные методологические вопросы математического моделирования сложных гомеостатических систем. На этой основе далее будут решены задачи аналитического и численного решения соответствующих дифференциальных и интегральных уравнений, а также содержательные задачи, представляющие практический интерес. Основные результаты данного раздела, можно сформулировать в виде:

1. Впервые предложен новый класс математических моделей саморегулирующихся систем с одномерной переменной выхода в виде интегро-дифференциального уравнения, в котором участие всех промежуточных факторов регуляции учтено косвенно через значения ее самой. Предлагаемый к их описанию новый подход, в определенном смысле промежуточный между известными функциональным и структурно-функциональным подходами, отличающийся проведением структуризации сложной системы не в морфологическом, а в функциональном аспекте с ее поэтапной декомпозицией, приводит к новому виду иерархического семейства ее математических моделей.

2. Разработаны методы структурной и параметрической идентификации математических моделей гомеостатической саморегуляции в рассматриваемом классе, отличающиеся от известных тем, что при решении задачи структурной идентификации расширены качественные критерии адекватности модели объекту из соображений содержательности, и поэтапностью параметрической идентификации, понижающей размерность соответствующей задачи минимизации на каждом этапе.

Раздел 3. Развитие аналитических методов исследования уравнений математических моделей гомеостатических систем

При разработке теории математического моделирования сложных гомеостатических систем получил дальнейшее развитие используемый математический аппарат. Эти результаты, помимо их использования при решении конкретных практических вопросов, представляют также и общий математический интерес. Поэтому целесообразно было объединение изложения этих чисто математических вопросов и их выделение в отдельный раздел.

3.1. Новое обобщение формулы интегрирования по частям

Известно простое правило интегрирования по частям, которое является одним из основных приемов вычисления неопределенных и определенных интегралов. Для неопределенного интеграла и функций $u = u(x)$, $v = v(x)$, имеющих в рассматриваемом промежутке непрерывные производные, это правило имеет вид формулы (А.9). При интегрировании натуральной степени функции формула (А.9) позволяет понизить ее:

$$\int u^m \cdot dv = u^m \cdot v - m \cdot \int v \cdot u^{m-1} \cdot du. \quad (3.1)$$

Известно обобщение формулы (А.9), называемое обобщенной формулой интегрирования по частям [216]. В предположении существования непрерывных производных функций $u(x)$ и $v(x)$ до $(n+1) - \text{го}$ порядка включительно, эта обобщенная формула имеет вид (А.10).

Однако этих формул оказалось недостаточно при работе с интегралами от произведения функций с числом сомножителей, большим, чем два, необходимость в чем возникла в четвертом разделе работы при интегрировании функции (символа) Похгаммера $(z)_m$ (4.4),

$$(4.9): \int_{-1}^0 (z)_k \cdot dz, \text{ где } (z)_m = z \cdot (z+1) \cdot (z+2) \cdot \dots \cdot (z+m-1) \text{ при } m \in N, \\ (z)_0 = 1.$$

Оказывается, можно получить необходимое новое обобщение правила интегрирования по частям для функций $u_i = u_i(x)$, $(i = 1, 2, 3, \dots, n)$, обладающих непрерывными производными в рассматриваемом промежутке [127]. Аналогично элементарному выводу правила интегрирования по частям легко получается следующая формула, обобщающая формулу (A.9):

$$\int \prod_{i=1}^{n-1} u_i \cdot du_n = \prod_{i=1}^n u_i - \sum_{m=1}^{n-1} \int \prod_{\substack{i=1 \\ i \neq m}}^n u_i \cdot du_m, \quad \forall n \geq 2. \quad (3.2)$$

Она легко доказывается методом математической индукции, как и все подобные формулы, справедливые при произвольном натуральном n . Для этого предположим, что формула (3.2) верна при произвольном некотором значении $n = k$:

$$\int \prod_{i=1}^{k-1} u_i \cdot du_k = \prod_{i=1}^k u_i - \sum_{m=1}^{k-1} \int \prod_{\substack{i=1 \\ i \neq m}}^k u_i \cdot du_m, \quad (3.3)$$

и убедимся в том, что при этом она будет справедлива и при $n = k + 1$.

Запишем левую часть формулы (3.2) при $n = k + 1$, воспринимая при этом произведение $\prod_{i=1}^k u_i$ единой функцией u , и применим к полученному интегралу обычную формулу интегрирования по частям (A.9):

$$\int \left(\prod_{i=1}^k u_i \right) \cdot du_{k+1} = \left(\prod_{i=1}^k u_i \right) \cdot u_{k+1} - \int u_{k+1} \cdot d \left(\prod_{i=1}^k u_i \right). \quad (3.4)$$

Учитывая известную формулу дифференциала произведения [216]

$$d\left(\prod_{i=1}^k u_i\right) = \sum_{m=1}^k \left(\prod_{\substack{i=1 \\ i \neq m}}^k u_i\right) \cdot du_m,$$

и объединяя произведения в первом и во втором членах правой части формулы (3.4), преобразуем ее к виду:

$$\int \prod_{i=1}^k u_i \cdot du_{k+1} = \prod_{i=1}^{k+1} u_i - \sum_{m=1}^k \int \prod_{\substack{i=1 \\ i \neq m}}^{k+1} u_i \cdot du_m,$$

который полностью аналогичен (3.3), что и надо было показать. При $n=2$ верность формулы (3.2) очевидна, так как она вырождается в обычную формулу интегрирования по частям (А.9). Тогда можно сделать индукционное заключение, что формула (3.2) справедлива при $\forall n \geq 2$.

В случае определенного интеграла формула (3.2) приобретает вид:

$$\int_a^b \prod_{i=1}^{n-1} u_i(x) \cdot u'_n(x) \cdot dx = \prod_{j=1}^n u_j(b) - \prod_{l=1}^n u_l(a) - \sum_{k=1}^{n-1} \int_a^b \prod_{\substack{m=1 \\ m \neq k}}^n u_m(x) \cdot u'_k(x) \cdot dx.$$

Применение формулы (3.2) может упростить вычисление интегралов от произведения функций. Эта формула сводит интегрирование произведения $u_1 \cdot u_2 \cdot u_3 \cdot \dots \cdot u_{n-1} \cdot du_n$ к интегрированию $(n-1)$ подобного выражения, отличающегося тем, что дифференциал берется от другого сомножителя, что может оказаться проще исходного. Формула интегрирования по частям (А.9) является частным случаем формулы (3.2) при $n=2$, поэтому последнюю из них можно назвать обобщенной формулой интегрирования по частям. По-видимому, это название более подходит к формуле (3.2), чем к формуле (А.10), которая является просто многократным применением обычного правила интегрирования по частям.

В случае $u_i = u(x)$ ($i=1, 2, 3, \dots, n-1=m$), $u_n = v(x)$ формула (3.2) превращается в тривиальную формулу (3.1). Если в формуле (3.2)

положить $u_i = u(x)$ при $i = 1, 2, 3, \dots, k$ и $u_i = v(x)$ при $i = k + 1, k + 2, k + 3, \dots, k + m = n - 1$, а также $u_n = w(x)$, получим новую формулу интегрирования по частям произведения степеней двух функций, позволяющую понизить эти степени:

$$\int u^k \cdot v^m \cdot dw = u^k \cdot v^m \cdot w - m \cdot \int u^k \cdot w \cdot v^{m-1} \cdot dv - k \cdot \int v^m \cdot w \cdot u^{k-1} \cdot du . \quad (3.5)$$

Формула (3.5) является обобщением формулы (3.1). Дальнейшее ее обобщение проводится легко, но это вряд ли целесообразно. Известна специфическая ограниченность применения основного правила интегрирования по частям по формулам (А.9) и (3.1). Нетрудно видеть, что при обобщении эта ограниченность будет только возрастать. Поэтому практический интерес представляют, очевидно, лишь первые шаги в обобщении формул (А.9) и (3.1), то есть частный случай формулы (3.2) при $n = 3$ и $u_1 = u$, $u_2 = v$, $u_3 = w$:

$$\int u \cdot v \cdot dw = u \cdot v \cdot w - \int u \cdot w \cdot dv - \int v \cdot w \cdot du \quad (3.6)$$

и формула (3.5). Хотя формула (3.6) принципиально отличается от формулы (А.9) числом сомножителей в подинтегральном выражении, первая формула легко может быть получена из последней путем переобозначений. Отсюда следует, что хотя новые обобщенные формулы интегрирования по частям (3.2), (3.5), (3.6) несомненно будут полезными при взятии интегралов, в практическом смысле получения конечных результатов они эквивалентны основному правилу интегрирования по частям, применяемому несколько раз.

3.2. Аналитическое решение системы двух обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений 1-го порядка

Известно, что наиболее эффективный анализ свойств дифференциального уравнения и описываемого им объекта может быть проведен по его аналитическому решению. Поэтому прежде, чем

применять численные методы, надо попытаться проинтегрировать дифференциальное уравнение в квадратурах.

При математическом моделировании процесса всасывания глюкозы в кишечнике (в пункте 6.1.1) получается нормальная система двух обыкновенных дифференциальных уравнений 1-го порядка относительно двух переменных $v(t)$, $w(t)$:

$$\begin{cases} dv/dt = F(t) - A \cdot (1 - e^{-\eta \cdot v}), \\ dw/dt = A \cdot (1 - e^{-\eta \cdot v}) - B \cdot (1 - e^{-\mu \cdot w}). \end{cases} \quad (3.7)$$

Известно [146], что при достаточной гладкости всех функций, входящих в систему уравнений (3.7) при дополнении ее начальными условиями, которые из общих соображений можно взять в виде: $v(0) = 0$, $w(0) = 0$, она имеет единственное решение.

Первое уравнение системы (3.7) содержит только одну переменную $v(t)$, поэтому ее решение удобно начать с него. Оказывается, это уравнение, хотя оно формально не принадлежит ни к одному из известных типов уравнений, интегрируемых в квадратурах [94; 107], путем замены переменной $z = e^{\eta \cdot v}$ можно преобразовать к линейному неоднородному дифференциальному уравнению 1-го порядка:

$$dz/dt = \eta \cdot A + \eta \cdot (F(t) - A) \cdot z,$$

решение которого легко находится методом вариации произвольной постоянной Лагранжа. Таким способом было получено общее решение первого уравнения системы (3.7) с постоянной интегрирования C :

$$v(t) = \frac{1}{\eta} \cdot \ln \left[C \cdot e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} + \right. \\ \left. + \eta \cdot A \cdot e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} \cdot \int_0^t e^{-\eta \cdot A \cdot u - \eta \cdot \int_0^u F(s) \cdot ds} \cdot du \right]. \quad (3.8)$$

Его частное решение при начальном условии $v(0) = 0$ имеет вид:

$$v(t) = \frac{1}{\eta} \cdot \ln \left[e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} + \right. \\ \left. + \eta \cdot A \cdot e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} \cdot \int_0^t e^{\eta \cdot A \cdot u - \eta \cdot \int_0^u F(s) \cdot ds} \cdot du \right]. \quad (3.9)$$

При $F(t) \equiv 0$ и внешнем воздействии, заданном в виде начального условия:

$$v(0) = D_p, \quad (3.10)$$

решение (3.6) первого уравнения системы (3.5) приобретает особенно простой вид:

$$v(t) = \frac{1}{\eta} \cdot \ln [1 + (e^{\eta \cdot D_p} - 1) \cdot e^{-\eta \cdot A \cdot t}]. \quad (3.11)$$

Зная функцию $v(t)$, второе уравнение системы (3.7) можно переписать формально в том же виде, что и первое уравнение:

$$dw/dt = \varphi(t) - B \cdot (1 - e^{-\mu \cdot w}). \quad (3.12)$$

Здесь введена функция $\varphi(t) = A \cdot (1 - e^{-\eta v})$, которая приводится к виду:

$$\varphi(t) = A \cdot \frac{e^{\eta \cdot D_p} - 1}{e^{\eta \cdot A \cdot t} + e^{\eta \cdot D_p} - 1} \quad (3.13)$$

либо

$$\varphi(t) = A \cdot (1 - 1/Z(t)), \quad (3.14)$$

где

$$Z(t) = e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} + \eta \cdot A \cdot e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} \cdot \int_0^t e^{\eta \cdot A \cdot u - \eta \cdot \int_0^u F(s) \cdot ds} \cdot du,$$

в однородном случае первого уравнения системы (3.7) и его решения (3.11) и в неоднородном случае с решением (3.8), соответственно.

Поэтому решение дифференциального уравнения (3.12) с начальным условием $w(0) = 0$ получается из выражения (3.9) при замене функции $F(t)$ на функцию $\varphi(t)$ и параметров A, η на параметры B, μ , соответственно:

$$w(t) = \frac{1}{\mu} \cdot \ln \left[e^{\mu \cdot \int_0^t \varphi(s) \cdot ds - \mu \cdot B \cdot t} + \right. \\ \left. + \eta \cdot A \cdot e^{\mu \cdot \int_0^t \varphi(s) \cdot ds - \mu \cdot B \cdot t} \cdot \int_0^t e^{\mu \cdot B \cdot u - \mu \cdot \int_0^u \varphi(s) \cdot ds} \cdot du \right]. \quad (3.15)$$

3.3. Аналитическое решение дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом

При некоторых упрощениях математическая модель гомеостатической саморегуляции (2.24) принимает вид дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом с начальным условием:

$$y'(t) = \lambda \cdot y(t - \tau) + f(t), \quad 0 \leq t < \infty, \quad \tau \geq 0, \quad \lambda \in R, \quad (3.16)$$

$$y(t) = \phi(t), \quad -\tau \leq t \leq 0, \quad (3.17)$$

для которого, как оказалось, можно получить аналитическое решение.

Его решение в замкнутой форме, найденное ранее в однородном случае методом шагов [25], приведено в подразделе А.3 Приложения. Оказывается, что аналогично может быть получено аналитическое

решение уравнения (3.16) с начальной функцией (3.17) и в общем случае.

Для этого уравнения справедлива следующая теорема существования и единственности решения [25]:

Теорема: Если функция $f(t)$ непрерывна вместе с первой производной на промежутке $[0, \infty)$, то есть $f(t)$ принадлежит классу $C^1[0, \infty)$, и $\phi(t) \in C^0[-\tau, 0]$, то существует единственная непрерывная функция $y(t)$, удовлетворяющая уравнению (3.16) с начальным условием (3.17). При этом $y \in C^1(\tau, \infty)$, $y \in C^2(2\tau, \infty), \dots, y \in C^n(n\tau, \infty)$, что означает: решение уравнения (3.16) с возрастанием аргумента t на один шаг сглаживается на один порядок.

Решая уравнение (3.16) с условием (3.17) на первом шаге, то есть при $0 \leq t < \tau$, получим:

$$y(t) = \lambda \cdot \int_0^t \phi(s - \tau) \cdot ds + \int_0^t f(s) \cdot ds + C, \quad (3.18)$$

где C – постоянная интегрирования, которую находим из условия непрерывности решения при $t = 0$:

$$C = \phi(0). \quad (3.19)$$

На втором шаге при $\tau \leq t < 2\tau$ с учетом (3.18) уравнение (3.16) можно переписать в виде:

$$y'(t) = \lambda^2 \cdot \int_0^{t-\tau} \phi(s - \tau) \cdot ds + \lambda \cdot \int_0^{t-\tau} f(s) \cdot ds + f(t) + \lambda \cdot C.$$

После его интегрирования:

$$\begin{aligned} y(t) = \int_{\tau}^t y'(z) \cdot dz + C_1 = \lambda^2 \cdot \int_{\tau}^t dz \int_0^{z-\tau} \phi(s - \tau) \cdot ds + \\ + \lambda \cdot \int_{\tau}^t dz \int_0^{z-\tau} f(s) \cdot ds + \lambda \cdot C(t - \tau) + \int_{\tau}^t f(z) \cdot dz + C_1 \end{aligned} \quad (3.20)$$

из условия непрерывности решения в точке сшивания $t = \tau$ получим

$$\text{значение константы } C_1: C_1 = \lambda \cdot \int_0^{\tau} \phi(s - \tau) \cdot ds + \int_0^{\tau} f(s) \cdot ds + C.$$

В повторных интегралах в выражении (3.20) выполним замену порядка интегрирования согласно схеме, приведенной на рис. 3.1.а). Проведенные здесь и на следующих рисунках стрелки параллельно координатным осям показывают линии входа в область (выхода из области) интегрирования соответствующего двойного интеграла, которые определяют пределы интегрирования внутреннего интеграла в повторном интеграле. При этом получим решение уравнения (3.16), (3.17) на втором шаге при $\tau \leq t < 2\tau$:

$$y(t) = \lambda^2 \cdot \int_0^{t-\tau} \phi(s - \tau) \cdot (t - s - \tau) \cdot ds + \lambda \cdot C(t - \tau) + C + \\ + \lambda \cdot \int_0^{\tau} \phi(s - \tau) \cdot ds + \lambda \cdot \int_0^{t-\tau} f(s) \cdot (t - s - \tau) \cdot ds + \int_0^t f(s) \cdot ds.$$

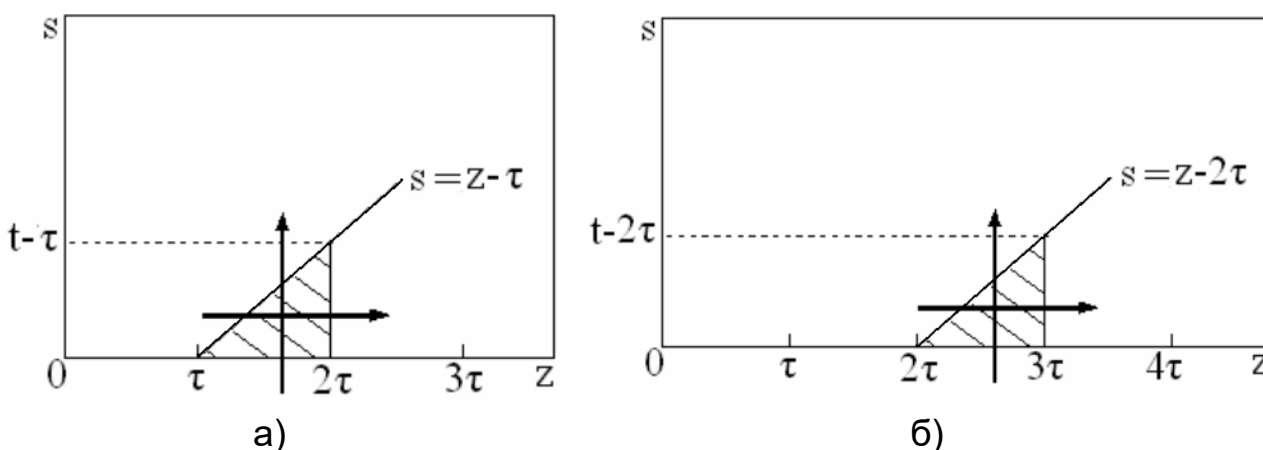


Рис. 3.1. Схемы проведения замены переменной в повторных интегралах при получении решения уравнения (3.16), (3.17): а) на втором; б) на третьем шагах

Аналогично на третьем и четвертом шагах после интегрирования, замены порядка интегрирования в соответствующих повторных интегралах, согласно схемам, приведенным на рис. 3.1.б) и 3.2, и

нахождения новых постоянных интегрирования из условия непрерывности решения в точках сшивания $t = 2\tau$ и $t = 3\tau$, получим:

$$\begin{aligned}
 y(t) = & \frac{\lambda^3}{2} \cdot \int_0^{t-2\tau} \phi(s-\tau) \cdot (t-s-2\tau)^2 ds + C \cdot \frac{\lambda^2}{2} \cdot (t-2\tau)^2 + \\
 & + \lambda \cdot C \cdot (t-\tau) + C + \lambda^2 \cdot B_1 \cdot (t-2\tau) + \lambda \cdot B_1 + \lambda^2 \cdot B_2 + \\
 & + \frac{\lambda^2}{2} \cdot \int_0^{t-2\tau} f(s) \cdot (t-s-2\tau)^2 \cdot ds + \lambda \cdot \int_{\tau}^{t-\tau} f(s) \cdot (t-s-\tau) \cdot ds + \\
 & + \int_{2\tau}^t f(s) \cdot ds + \lambda \cdot D_1 \cdot (t-2\tau) + D_1 + \lambda \cdot D_2 + K_1, \quad 2\tau \leq t < 3\tau;
 \end{aligned}$$

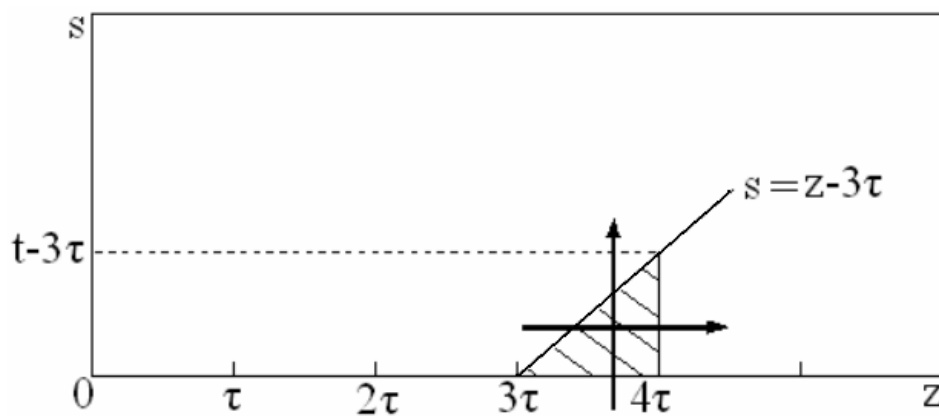


Рис. 3.2. Схема проведения замены переменной в повторных интегралах при получении решения уравнения (3.16), (3.17) на четвертом шаге

$$\begin{aligned}
y(t) = & \frac{\lambda^4}{3!} \cdot \int_0^{t-3\tau} \phi(s-\tau) \cdot (t-s-3\tau)^3 \cdot ds + C \cdot \frac{\lambda^3}{3!} \cdot (t-3\tau)^3 + \\
& + C \cdot \frac{\lambda^2}{2!} \cdot (t-2\tau)^2 + \lambda \cdot C \cdot (t-\tau) + C + \frac{\lambda^3}{2} \cdot B_1 \cdot (t-3\tau)^2 + \lambda^2 \cdot B_1 \cdot (t-2\tau) + \\
& + \lambda \cdot B_1 + \lambda^3 \cdot B_2 \cdot (t-3\tau) + \lambda^2 \cdot B_2 + \frac{\lambda^3}{2} \cdot B_3 + \\
& + \frac{\lambda^3}{3!} \cdot \int_0^{t-3\tau} f(s) \cdot (t-s-3\tau)^3 \cdot ds + \frac{\lambda^2}{2!} \cdot \int_{\tau}^{t-2\tau} f(s) \cdot (t-s-2\tau)^2 \cdot ds + \\
& + \lambda \cdot \int_{2\tau}^{t-\tau} f(s) \cdot (t-s-\tau) \cdot ds + \int_{3\tau}^t f(s) \cdot ds + \frac{\lambda^2}{2} \cdot D_1 \cdot (t-3\tau)^2 + \lambda \cdot D_1 \cdot (t-2\tau) + \\
& + D_1 + \lambda^2 \cdot D_2 \cdot (t-3\tau) + \lambda \cdot D_2 + \frac{\lambda^2}{2} \cdot D_3 + \lambda \cdot K_1(t-3\tau) + \\
& + K_1 + \lambda \cdot K_2 + L_1, \quad 3\tau \leq t < 4\tau,
\end{aligned}$$

причем

$$\begin{aligned}
D_m = & \int_0^{\tau} f(t) \cdot (\tau-t)^{m-1} \cdot dt, \quad m \in N, \quad K_m = \int_{\tau}^{2\tau} f(t) \cdot (2\tau-t)^{m-1} \cdot dt, \quad m \in N, \\
L_m = & \int_{2\tau}^{3\tau} f(t) \cdot (3\tau-t)^{m-1} \cdot dt, \quad m \in N,
\end{aligned}$$

а коэффициенты B_m определяются по формуле (А.17).

Обобщая по индукции, найдем на $(n+1)$ шаге при $n = [t/\tau]$ и $n \cdot \tau \leq t < (n+1) \cdot \tau$:

$$\begin{aligned}
y(t) = & \frac{\lambda^{n+1}}{n!} \cdot \int_0^{t-n\tau} \phi(s-\tau) \cdot (t-s-n\tau)^n \cdot ds + C \cdot \sum_{i=0}^n \frac{\lambda^i}{i!} \cdot (t-i\tau)^i + \\
& + \sum_{m=1}^n B_m \cdot \frac{\lambda^m}{(m-1)!} \cdot \sum_{i=0}^{n-m} \frac{\lambda^i}{i!} \cdot (t-(i+m)\tau)^i + \\
& + \sum_{i=0}^n \frac{\lambda^i}{i!} \cdot \int_{(n-i)\tau}^{t-i\tau} f(s) \cdot (t-i\tau-s)^i \cdot ds + \tag{3.21}
\end{aligned}$$

$$+ \sum_{k=1}^n \sum_{m=1}^{n-k+1} T_{km} \cdot \frac{\lambda^{m-1}}{(m-1)!} \cdot \sum_{i=0}^{n-m-k+1} (t - (i+m+k-1) \cdot \tau)^i,$$

где

$$T_{km} = \int_{(k-1) \cdot \tau}^{k \cdot \tau} f(s) \cdot (k \tau - s)^{m-1} \cdot ds, \quad 1 \leq k \leq n, \quad 1 \leq m \leq n - k + 1. \quad (3.22)$$

При $\tau \rightarrow 0$ выражение (3.21) переходит в известное общее решение неоднородного уравнения (3.16) без запаздывания:

$$y(t) = C \cdot e^{\lambda t} + e^{\lambda t} \cdot \int_0^t f(s) \cdot e^{-\lambda \cdot s} \cdot ds.$$

Здесь первое слагаемое является общим решением соответствующего однородного уравнения, а второе – частным решением неоднородного, обращающимся в нуль при $t = 0$. В связи с этим можно назвать первые три слагаемые в выражении (3.21) с произвольной начальной функцией $\phi(t)$, переходящие в $C \cdot e^{\lambda t}$ при $\tau = 0$, совпадающие с выражением (А.16), общим решением дифференциально-разностного уравнения (3.16), (3.17) в однородном случае, которое обозначим $y_0(t)$, а последние два слагаемые в выражении (3.21), переходящие в $e^{\lambda t} \cdot \int_0^t f(s) \cdot e^{-\lambda s} \cdot ds$ при $\tau = 0$, следует назвать частным решением неоднородного дифференциально-разностного уравнения (3.16) при начальной функции $\phi(t) = 0$:

$$y_1(t) = \sum_{i=0}^n \frac{\lambda^i}{i!} \cdot \int_{(n-i) \cdot \tau}^{t-i \cdot \tau} f(s) \cdot (t - i \cdot \tau - s)^i \cdot ds + \\ + \sum_{k=1}^n \sum_{m=1}^{n-k+1} T_{km} \cdot \frac{\lambda^{m-1}}{(m-1)!} \cdot \sum_{i=0}^{n-m-k+1} (t - (i+m+k-1) \cdot \tau)^i. \quad (3.23)$$

При этом все выражение (3.21), то есть $y_0(t) + y_1(t)$, как и обычно, в теории обыкновенных линейных дифференциальных уравнений,

является общим решением неоднородного уравнения (3.16). Полученное решение уравнения (3.16), (3.17), несмотря на его громоздкость, имеет принципиальное теоретическое значение, как точное и представимое конечной суммой на каждом временном интервале.

3.4. Обобщенное уравнение Вольтерра 2-го рода и его аналитическое решение

В предыдущем подразделе было получено решение (3.21) дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом (3.16) с начальным условием (3.17). Оказывается, это решение можно представить в другом, более удобном виде. Для этого все интегралы в выражениях (3.22) надо брать не в пределах временного шага, на котором находится решение, а с нижним пределом интегрирования равным нулю. При этом существенно упрощается вид функции $y_1(t)$:

$$y_1(t) = \sum_{i=0}^{n=\lceil t/\tau \rceil} (-1)^i \cdot \frac{\lambda^i}{i!} \cdot \int_0^{t-i\cdot\tau} f(s) \cdot (t-s-i\cdot\tau)^i \cdot ds. \quad (3.24)$$

Это частное решение неоднородного уравнения (3.16) с начальной функцией (3.17) $\phi(t)=0$ формально можно записать одним аналитическим выражением, справедливым на всем промежутке $[0, t]$, считая, как это принято в операционном исчислении, основание степенной функции $(t-s-i\tau)^i$ в выражении (3.24) автоматически умноженным на единичную функцию Хевисайда $e(t)$ (2.22) того же аргумента. При этом решение $y_1(t)$ (3.24) можно записать в виде одного интеграла, поменяв порядок суммирования и интегрирования:

$$y_1(t) = \int_0^t \Gamma(t, s, \tau) \cdot f(s) \cdot ds, \quad (3.25)$$

где

$$\Gamma(t, s, \tau) = \sum_{i=0}^{n=\lceil t/\tau \rceil} (-1)^i \cdot \frac{\lambda^i}{i!} \cdot (t-i\cdot\tau-s)^i \cdot e(t-i\cdot\tau-s).$$

Это частное решение неоднородного уравнения (3.16), (3.17) оказывается, можно найти другим способом, по-видимому, более простым и удобным. Заметим, что применение этого способа к нахождению общего решения уравнений (3.16), (3.17) приводит к более простому виду функций $y_0(t)$ и $y(t)$.

Новый способ решения уравнений (3.16), (3.17) состоит в их замене эквивалентным им интегральным уравнением. Интегрирование уравнения (3.16) приводит к уравнению:

$$y(t) = -\lambda \cdot \int_0^t y(s-\tau) \cdot ds + \int_0^t f(s) \cdot ds + C,$$

где C – постоянная интегрирования, определяемая по формуле (3.19).

Разбив первый интеграл в этом уравнении на сумму двух интегралов по промежуткам $[0, \tau]$ и $[\tau, t]$ с учетом условия (3.17), получим:

$$y(t) = -\lambda \cdot \int_0^{\tau} \phi(s-\tau) \cdot ds - \lambda \cdot \int_{\tau}^t y(s-\tau) \cdot ds + \int_0^t f(s) \cdot ds + C.$$

Замена переменной во втором интеграле $s-\tau = z$ приводит к уравнению:

$$y(t) = -\lambda \cdot \int_0^{t-\tau} y(z) \cdot dz + F(t), \quad (3.26)$$

где

$$F(t) = C - \lambda \cdot \int_0^{\tau} \phi(z-\tau) \cdot dz + \int_0^t f(z) \cdot dz.$$

Это интегральное уравнение (3.26) относительно неизвестной функции $y(t)$ со свободным членом $F(t)$ можно классифицировать, как обобщенное интегральное уравнение Вольтерра 2-го рода:

$$y(t) = \int_0^{t-\tau} K(t, z, \tau) \cdot y(z) \cdot dz + F(t), \quad \tau \geq 0, \quad 0 \leq t \leq b < \infty \quad (3.27)$$

с ядром

$$K(t, z, \tau) = \begin{cases} -\lambda, & \text{при } 0 \leq t \leq b, \quad 0 \leq z \leq t - \tau, \quad \forall b > 0, \\ 0, & \text{при } 0 \leq t \leq b, \quad z \geq 0, \quad z > t - \tau, \end{cases} \quad (3.28)$$

тождественно равным нулю при $z > t - \tau$ (рис. 3.3).

Это уравнение (3.27) является частным случаем интегрального уравнения Фредгольма 2-го рода с ядром $K(t, z, \tau)$, тождественно равным нулю при $z > t - \tau$. При $\tau = 0$ оно превращается в хорошо изученное обыкновенное уравнение Вольтерра 2-го рода. Относительно ядра $K(t, z, \tau)$, помимо уже сказанного, будем предполагать также, что оно квадратично суммируемо в квадрате $0 \leq t \leq b, 0 \leq z \leq b$, а свободный член уравнения $F(t)$ и искомая функция $y(t)$ принадлежат функциональному пространству $L_2(0, b)$.

Решение уравнения (3.27) можно построить аналогично известному решению (А.12) уравнения Вольтерра 2-го рода (А.11) методом последовательных приближений:

на первом шаге $0 \leq t \leq \tau$:

$$y_0(t) = F(t); \quad (3.29)$$

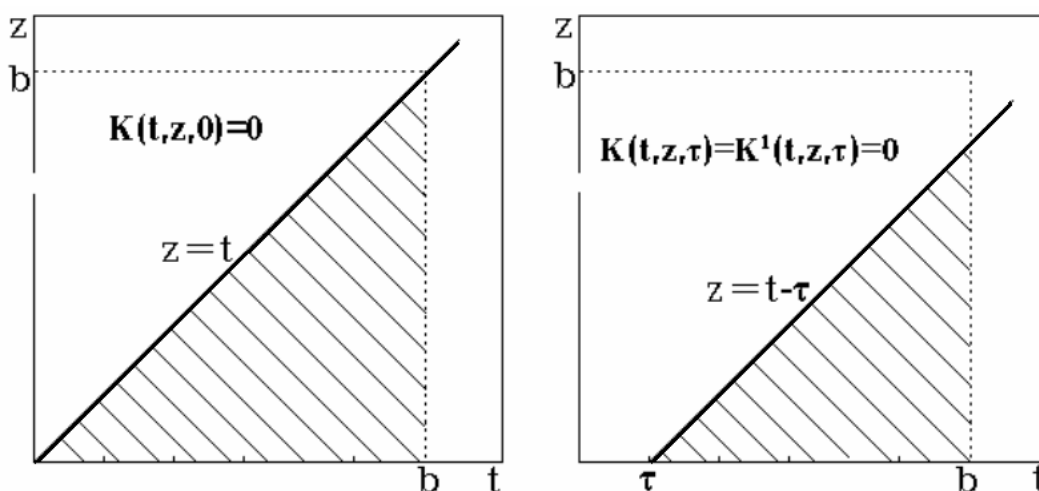


Рис. 3.3. Области задания ядра $K(t, z, 0)$ обыкновенного интегрального уравнения Вольтерра (А.11) и ядра $K^1(t, z, \tau) = K(t, z, \tau)$ обобщенного интегрального уравнения Вольтерра (3.27) (области их значений, отличных от нуля)

на втором шаге $\tau \leq t \leq 2\tau$:

$$y_1(t) = F(t) + \int_0^{t-\tau} K(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz; \quad (3.30)$$

на третьем шаге $2\tau \leq t \leq 3\tau$:

$$y_2(t) = F(t) + \int_0^{t-\tau} K^1(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz + \int_0^{t-2\tau} K^2(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz; \quad (3.31)$$

где $K^1(t, z, \tau) = K(t, z, \tau)$, $K^2(t, z, \tau) = \int_{z+\tau}^{t-\tau} K^1(t, s, \tau) \cdot K^1(s, z, \tau) \cdot ds$ –

итерированное ядро для ядра $K^1(t, z, \tau)$;

на четвертом шаге $3\tau \leq t \leq 4\tau$:

$$y_3(t) = F(t) + \int_0^{t-\tau} K^1(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz + \int_0^{t-2\tau} K^2(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz + \int_0^{t-3\tau} K^3(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz, \quad (3.32)$$

где $K^3(t, z, a) = \int_{z+2\tau}^{t-\tau} K^1(t, s, \tau) \cdot K^2(s, z, \tau) \cdot ds$.

Обобщая по индукции, на n -м шаге $n \cdot \tau \leq t \leq (n+1) \cdot \tau$ получаем:

$$\begin{aligned}
y_n(t) = & F(t) + \int_0^{t-\tau} K^1(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz + \int_0^{t-2\cdot\tau} K^2(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz + \\
& + \int_0^{t-3\cdot\tau} K^3(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz + \dots + \int_0^{t-n\cdot\tau} K^n(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz,
\end{aligned} \tag{3.33}$$

где

$$K^{i+1}(t, z, \tau) = \int_{z+i\cdot\tau}^{t-\tau} K^1(t, s, \tau) \cdot K^i(s, z, \tau) \cdot ds, \quad i=1,2,3,\dots \tag{3.34}$$

Из определения итерированных ядер $K^i(t, z, \tau)$ легко видны их свойства: ядро $K^i(t, z, \tau)$ тождественно равно нулю при $z > t - i \cdot \tau$ (рис. 3.4).

Для наглядности проявления этого свойства в решении (3.33) каждое входящее в него ядро $K^i(t, z, \tau)$ удобно умножить на единичную функцию Хевисайда $e(s)$ (2.22) соответствующего аргумента: $e(t - z - i \cdot \tau)$. При этом решение (3.33) можно формально компактно записать одной формулой на всем временном интервале $[0, \infty)$:

$$y(t) = F(t) + \int_0^{t-\tau} R(t, z, \tau) \cdot F(z) \cdot dz, \tag{3.35}$$

введя резольвенту (3.36) уравнения (3.27) аналогично резольвенте (А.13) обыкновенного уравнения Вольтерра 2-го рода:

$$R(t, z, \tau) = \sum_{i=1}^{\lfloor t/\tau \rfloor} K^i(t, z, \tau) \cdot e(t - z - i \cdot \tau). \tag{3.36}$$

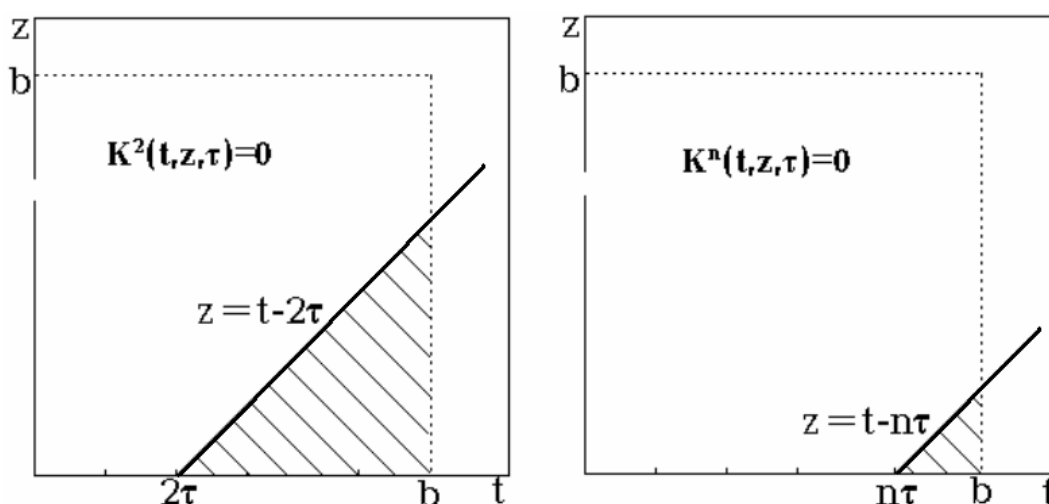


Рис. 3.4. Области задания итерированных ядер $K^2(t, z, \tau), \dots, K^n(t, z, \tau)$ (области их значений, отличных от нуля)

То, что выражение (3.35) действительно является решением уравнения (3.27) легко проверяется непосредственной подстановкой. Единственность этого решения можно показать аналогично случаю обыкновенного уравнения Вольтерра [46]. Она следует из очевидности наличия единственного тривиального решения у однородного уравнения, соответствующего уравнению (3.27), которому удовлетворяет разность двух произвольных решений уравнения (3.27).

Отмеченная особенность итерированных ядер приводит к тому, что в общем случае резольвента (3.36) уравнения (3.27) является конечной суммой. При $\tau \rightarrow 0$ резольвента (3.36) превращается в сходящийся ряд:

$$R_v(t, z) = R(t, z, 0) = \sum_{i=1}^{\infty} K^i(t, z, 0)$$

– резольвенту (A.13) обыкновенного интегрального уравнения Вольтерра 2-го рода (A.11) [46]:

$$y(t) = \int_0^t K(t, z, 0) \cdot y(z) \cdot dz + F(t), \quad 0 \leq t \leq b < \infty.$$

Возвращаясь к частному случаю ядра $K(t, z, \tau)$ (3.28) получаем общее решение уравнения (3.16), (3.17) в виде:

$$y(t) = y_0(t) + y_1(t), \quad (3.37)$$

где

$$y_0(t) = \left[\phi(0) - \lambda \int_0^{\tau} \phi(t - \tau) \cdot dt \right] \cdot \sum_{i=0}^{[t/\tau]} (-1)^i \cdot \frac{\lambda^i}{i!} \cdot (x - i \cdot \tau)^i,$$

$$y_1(t) = \int_0^t \Gamma(t, z, \tau) \cdot f(z) \cdot dz,$$

причем $\Gamma(t, z, \tau) = 1 + R(t, z, \tau)$.

Эквивалентность решения (3.37) задачи (3.16), (3.17) ранее полученному ее решению (3.21) следует из отмеченной ранее единственности ее решения. Очевидно, что новое решение уравнений (3.16), (3.17) имеет более простой, компактный и предпочтительный вид. В случае, когда начальная функция $\phi(t) \equiv 0$, решение уравнения (3.16), (3.17) принимает особенно простой вид

$$y(x) = \int_0^x \Gamma(x, t, a) \cdot f(t) \cdot dt.$$

Таким образом, помимо уже полученной ранее формы самой минимальной математической модели динамики гомеостатически самосохраняемой переменной в виде дифференциально-разностного уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом (3.16), (3.17) существует другая эквивалентная ей форма модели, представляющая собой обобщенное интегральное уравнение Вольтерра 2-го рода. Большое значение для теории моделирования сложных гомеостатических систем представляет уже сама возможность записи самой минимальной математической модели динамики самосохраняемой переменной в новой интегральной форме. При нахождении аналитического решения эта интегральная форма

представления модели является, по-видимому, более удобной и предпочтительной.

3.5. Выводы по третьему разделу

В третьем разделе работы развиты аналитические методы исследования уравнений математических моделей гомеостатических систем. Основные результаты этого раздела можно сформулировать в следующем виде:

1. Получил дальнейшее развитие классический метод интегрирования по частям в виде обобщающей формулы с произвольным числом сомножителей в подынтегральном выражении, применение которой позволяет упростить интегрирование произведения функций в различных практических приложениях математики.

2. Получил дальнейшее развитие метод вариации произвольной постоянной Лагранжа при нахождении общего решения одного обыкновенного нелинейного дифференциального уравнения 1-го порядка гомеостатической саморегуляции при его сведении к линейному уравнению путем замены переменной.

3. Традиционным методом шагов в конечном виде получено аналитическое решение одного неоднородного дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом, к которому сводится модель гомеостатической саморегуляции.

4. Введено в обиход интегральное уравнение нового класса, обобщающего традиционное интегральное уравнение Вольтерра 2-го рода. Предложен метод его решения, которое найдено в конечном виде, что является принципиальным отличием от бесконечного ряда – решения обыкновенного интегрального уравнения Вольтерра.

Раздел 4. Численные методы исследования модели гомеостатической саморегуляции

Аналитические решения дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом гомеостатической саморегуляции могут быть найдены лишь в очень ограниченном числе частных случаев [25; 160], которые не исчерпывают всех практических приложений, поэтому их исследование приходится проводить в основном численными методами, а также комбинируя аналитические и численные методы.

4.1. Численно-аналитическое решение дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом

Известно, что наличие запаздывания в дифференциальном уравнении вида (2.23), (2.24) или (2.31), (2.32) при применении к нему традиционных численных методов анализа обыкновенных дифференциальных уравнений значительно повышает и так существующие проблемы сходимости и устойчивости численного решения, что, в конечном счете, приводит к неэффективности его нахождения [83; 144; 224].

Поэтому для численного анализа дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом (2.31), (2.32) был разработан новый, специфический для него метод, позволяющий устранить либо значительно снизить эти проблемы за счет существенного использования имеющегося в уравнении основного запаздывания δ (основного не по величине, а по принципиальному наличию, так как дополнительные запаздывания $\tau^{\mp} \geq \delta$ могут и не проявляться) – времени установления единого значения этой переменной в компартменте. Для удобства будем считать также, что величины τ^{\mp} кратны значению δ , которое в дальнейшем положим равным 1 мин, что никак не скажется на общности метода.

Этот метод предусматривает сначала традиционное введение равномерной разностной сетки $\{t_i = i \cdot h, i = 0, 1, 2, \dots, N\}$ на промежутке изменения непрерывного временного аргумента $t: 0 \leq t \leq T$, при разбиении его на N равных частей длины $h = T/N$ каждая точками

$t_i = i \cdot h$ ($i = 0, 1, 2, \dots, N$; $0 < h \leq 1$), которые называются узлами сетки [109]. Начальный шаг сетки произвольный, но не больше времени запаздывания δ , которое для удобства будем считать кратным величине h . На этой сетке определяется сеточная функция $y_i = y(t_i)$ дискретного аргумента t_i ($i = 0, 1, 2, \dots, N$), которая соответствует искомому решению $y(t)$ и является его аппроксимацией в узлах. Непрерывной функции $\varphi(t, y(t))$, представляющей правую часть уравнения (2.32) ставится в соответствие сеточная функция $\varphi_i = \varphi_{i, h} = \varphi(t_i, y_i)$.

Далее, в предположении, что вычисления уже доведены до i -го узла, то есть уже имеются значения $y_0 = y(t_0)$, $y_1 = y(t_1)$, $y_2 = y(t_2)$..., $y_i = y(t_i)$, для нахождения следующего значения функции $y(t)$: $y_{i+1} = y(t_{i+1})$ из уравнения (2.32) можно получить выражение:

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} \varphi(s) \cdot ds, \quad (4.1)$$

где $\varphi(s) \equiv \varphi(s, y(s))$, в котором удобно перейти к новой переменной интегрирования z , изменяющейся от -1 до 0 по формуле $s = t_{i+1} + h \cdot z$:

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + h \cdot \int_{-1}^0 \varphi(s_{i+1} + h \cdot z) dz, \quad i = 0, 1, 2, \dots, N. \quad (4.2)$$

Разностная схема (4.2) предусматривает знание значений функции $\varphi(s)$ всюду на отрезке $[t_i, t_{i+1}]$ или, что то же, искомой функции $y(s)$ на промежутке времени, сдвинутом на δ минут назад. На первых шагах их берем из начального условия в уравнении (2.32). В дальнейшем их можно найти приближенно, интерполируя по уже известным значениям $\varphi_0 = \varphi(t_0)$, $\varphi_1 = \varphi(t_1)$, $\varphi_2 = \varphi(t_2)$..., $\varphi_i = \varphi(t_i)$, $\varphi_{i+1} = \varphi(t_{i+1})$ в узлах сетки. Для этого удобно воспользоваться формулой Ньютона, предназначенной для интерполирования в конце таблицы слева от точки t_{i+1} [63; 109]:

$$\begin{aligned}
\varphi(s) = \varphi(s_{i+1} + z \cdot h) &= \frac{(z)_0}{0!} \cdot \varphi_{i+1} + \frac{(z)_1}{1!} \cdot \Delta \varphi_i + \frac{(z)_2}{2!} \cdot \Delta^2 \varphi_{i-1} + \\
&+ \frac{(z)_3}{3!} \cdot \Delta^3 \varphi_{i-2} + \frac{(z)_4}{4!} \cdot \Delta^4 \varphi_{i-3} + \frac{(z)_5}{5!} \cdot \Delta^5 \varphi_{i-4} + \dots \\
&+ \frac{(z)_k}{k!} \cdot \Delta^k \varphi_{i+1-k} + r_k(s) = \sum_{m=0}^k \frac{(z)_m}{m!} \cdot \Delta^m \varphi_{i+1-m} + r_k(s),
\end{aligned} \tag{4.3}$$

где k – порядок интерполяционного полинома, $(z)_m$ – символ Похгаммера [202]:

$$(z)_m = z \cdot (z+1) \cdot (z+2) \cdot \dots \cdot (z+m-1) \text{ при } m \in N, (z)_0 = 1, \tag{4.4}$$

$r_k(s)$ – остаточный член формулы, который при условии наличия у функции $\varphi(s)$ непрерывной производной до $(k+1)$ -го порядка включительно на отрезке $[a, b]$, содержащем точки t, t_i, \dots, t_{i-k} , имеет вид:

$$r_k(s) = h^{k+1} \cdot \frac{(z)_{k+1}}{(k+1)!} \cdot \varphi^{(k+1)}(\xi), \tag{4.5}$$

причем точка $\xi \in [a, b]$. В выражении (4.3) использованы традиционные обозначения для конечных (нисходящих) разностей первого $\Delta \varphi_i \equiv \Delta^1 \varphi_i$ и более высоких порядков $\Delta^m \varphi_i$ ($m = 2, 3, 4, \dots$), определяемые по формулам:

$$\begin{aligned}
\Delta \varphi_i &= \varphi_{i+1} - \varphi_i \quad (i = 0, 1, 2, \dots), \\
\Delta^{m+1} \varphi_i &= \Delta^m \varphi_{i+1} - \Delta^m \varphi_i, \quad (i = 0, 1, 2, \dots; \quad m = 0, 1, 2, \dots, k), \\
\Delta^k \varphi_{n-k} &= \sum_{i=0}^k (-1)^i \cdot C_k^i \cdot \varphi_{n-i}.
\end{aligned} \tag{4.6}$$

Для дальнейшего удобства от первого члена в правой части разложения (4.3) отделим его половину и заменим выражением $\varphi_{i+1}/2 = \varphi_i/2 + \Delta \varphi_i/2$, которое следует из (4.5). При этом интерполяционный многочлен (4.3) принимает вид:

$$\begin{aligned}
\varphi(s) = & \frac{1}{2} \cdot (\varphi_{i+1} + \varphi_i) + \frac{z+1/2}{1!} \cdot \Delta \varphi_i + \frac{(z)_2}{2!} \cdot \Delta^2 \varphi_{i-1} + \frac{(z)_3}{3!} \cdot \Delta^3 \varphi_{i-2} + \dots \\
& + \frac{(z)_k}{k!} \cdot \Delta^k \varphi_{i+1-k} + r_k(s) = \frac{1}{2} \cdot (\varphi_{i+1} + \varphi_i) + \frac{z+1/2}{1!} \cdot \Delta \varphi_i + \quad (4.7) \\
& + \sum_{m=2}^k \frac{(z)_m}{m!} \cdot \Delta^m \varphi_{i+1-m} + r_k(s).
\end{aligned}$$

При его подстановке вместо функции $\varphi(s)$ в формулу (4.2) и почленном интегрировании получаем выражение:

$$\begin{aligned}
y(t_{i+1}) = y(t_i) + h \cdot \left[\frac{1}{2} \cdot (\varphi_{i+1} + \varphi_i) - \frac{1}{12} \cdot \Delta^2 \varphi_{i-1} - \frac{1}{24} \cdot \Delta^3 \varphi_{i-2} - \frac{19}{720} \cdot \Delta^4 \varphi_{i-3} - \right. \\
\left. - \frac{3}{160} \cdot \Delta^5 \varphi_{i-4} - \frac{1}{70} \cdot \Delta^6 \varphi_{i-5} - \frac{275}{24192} \cdot \Delta^7 \varphi_{i-6} + \dots + A_k \cdot \Delta^k \varphi_{i+1-k} \right] + R_{i+1,k}; \quad (4.8)
\end{aligned}$$

$$i = 0, 1, 2, \dots, N; \quad k \geq 2,$$

в котором введены такие дополнительные обозначения:

$$A_k = \frac{1}{k!} \int_{-1}^0 (z)_k \cdot dz, \quad R_{i+1,k} = \frac{h^{k+2}}{(k+1)!} \cdot \varphi^{(k+1)}(\mu) \cdot \int_{-1}^0 (z)_{k+1} \cdot dz. \quad (4.9)$$

При получении выражения (4.8) для интеграла от остаточного члена интерполирования (4.5) была применена вторая теорема о среднем с вынесением среднего значения $\varphi^{(k+1)}(\mu)$ функции $\varphi^{(k+1)}(z)$ на интервале $t_{i+1-k} \leq \mu \leq t_{i+1}$ на основании предполагаемой ее непрерывности и сохранении знака ядра этого интеграла $(z)_{k+1} = z \cdot (z+1) \cdot (z+2) \cdot \dots \cdot (z+k)$ на отрезке интегрирования [216]. Можно показать, что величины A_k и $R_{n+1,k}$ с ростом k убывают не хуже, чем $k^{-1,35}$.

Если в выражении (4.8) для $y(t_{i+1})$ отбросить неизвестный остаток (погрешность) $R_{n+1,k}$, получится приближенная вычислительная рекуррентная формула на $(i+1)$ -м шаге. По этой формуле с учетом соотношения (4.1) значение y_{i+1} выражается через известную функцию $f(t)$ и уже найденные ранее ее же значения y_m ($m = i, i-1, i-2, \dots, i-k$). Если при этом на первых шагах окажется недостаточным заданное начальное условие (2.32), его надо будет продолжить на более широкий интервал влево.

Как следует из формулы (4.9) для погрешности разностной схемы (4.8), ее понизить можно за счет сгущения сетки (уменьшения ее шага h) либо при повышении степени k интерполяционного полинома (4.3). Обычно, например, при вычислении определенного интеграла одно подразумевает другое, и традиционно уменьшают погрешность численного интегрирования, сгущая сетку. Этот путь дробления сетки для улучшения точности при численном нахождении значений решения дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом только в узлах, с использованием ранее найденных таких значений, приводит к резкому росту вычислительных затрат и, как следствие, к практическому получению лишь отдельных эпизодических результатов. В случае дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом с известными начальными значениями искомой функции возможен альтернативный, более эффективный путь повышения степени интерполяционного полинома и точности счета. Целесообразно, не изменяя шаг сетки, который можно положить, например, равным 1 минуте (при этом $t_i \equiv i$), повышать степень интерполяции k за счет использования изначально заданных либо ранее уже вычисленных значений искомой функции слева от отрезка интегрирования.

4.2. Исследование погрешности разностной схемы при повышении степени интерполяционного многочлена

Практически оценить достигнутую точность вычислений можно при сопоставлении их результатов, полученных в процессе повышения степени интерполяционного многочлена. С этой целью были проведены вычисления по формуле (4.8) при значениях шага $h=1$ и степени

интерполяции $k = 1, 2, 3, \dots$. В качестве функции $\varphi(s)$ в формуле (4.8) была взята правая часть подробно численно проанализированного в пятом разделе работы дифференциального уравнения (2.32) ((5.13))

$$\varphi(t) = (1 - \alpha) \cdot f(t) - a_1^- \cdot Es(y(t - \tau_1^-)) + a_1^+ \cdot Es(-y(t - \tau_1^+)) - k_1 \cdot Es(u(t - \delta) - u_{nop1}) - k_2 \cdot Es(u(t - \delta) - u_{nop2})$$

при внешнем возмущении, заданном функцией $f(t)$ в виде:

$$f_p(t) = H \cdot \begin{cases} 0, & t < 0, \\ t/d, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < T, \\ e^{-m \cdot (t-T)}, & t \geq T, \end{cases} \quad (4.10)$$

и значениях параметров:

$$\begin{aligned} \alpha &= 0,940, \quad a_1^- = 0,010 \text{ мин}^{-1}, \quad a_1^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}, \quad \delta = 1 \text{ мин}, \\ \tau_1^- &= \tau_1^+ = \tau = 36 \text{ мин}, \quad u_{nop1} = u_p = 80 \text{ ед}, \quad u_{nop2} = 170 \text{ ед}, \\ k_1 &= 0,020 \text{ мин}^{-1}, \quad k_2 = 0,040 \text{ мин}^{-1}, \quad H = 35,29 \text{ ед} \cdot \text{мин}^{-1}, \\ d &= 5 \text{ мин}; \quad m = 0,10 \text{ мин}^{-1}; \quad T = 35 \text{ мин}. \end{aligned} \quad (4.11)$$

Полученные результаты счета при использовании:
линейной интерполяции:

$$y^{(1)}(i+1) = y^{(1)}(i) + (\varphi_{i+1} + \varphi_i)/2; \quad (4.12)$$

квадратичной интерполяции:

$$y^{(2)}(i+1) = y^{(2)}(i) + (\varphi_{i+1} + \varphi_i)/2 - (\varphi_{i+1} - 2\varphi_i + \varphi_{i-1})/12; \quad (4.13)$$

кубической интерполяции:

$$y^{(3)}(i+1) = y^{(3)}(i) + (\varphi_{i+1} + \varphi_i)/2 - (\varphi_{i+1} - 2 \cdot \varphi_i + \varphi_{i-1})/12 - \\ - (\varphi_{i+1} - 3 \cdot \varphi_i + 3 \cdot \varphi_{i-1} - \varphi_{i-2})/24; \quad (4.14)$$

интерполяции четвертого порядка:

$$y^{(4)}(i+1) = y^{(4)}(i) + (\varphi_{i+1} + \varphi_i)/2 - (\varphi_{i+1} - 2 \cdot \varphi_i + \varphi_{i-1})/12 - \\ - (\varphi_{i+1} - 3 \cdot \varphi_i + 3 \cdot \varphi_{i-1} - \varphi_{i-2})/24 - \\ - 19 \cdot (\varphi_{i+1} - 4 \cdot \varphi_i + 6 \cdot \varphi_{i-1} - 4 \cdot \varphi_{i-2} + \varphi_{i-3})/720; \quad (4.15)$$

пятого порядка:

$$y^{(5)}(i+1) = y^{(5)}(i) + (\varphi_{i+1} + \varphi_i)/2 - (\varphi_{i+1} - 2 \cdot \varphi_i + \varphi_{i-1})/12 - \\ - (\varphi_{i+1} - 3 \cdot \varphi_i + 3 \cdot \varphi_{i-1} - \varphi_{i-2})/24 - \\ - 19 \cdot (\varphi_{i+1} - 4 \cdot \varphi_i + 6 \cdot \varphi_{i-1} - 4 \cdot \varphi_{i-2} + \varphi_{i-3})/720 - \\ - 3 \cdot (\varphi_{i+1} - 5 \varphi_i + 10 \varphi_{i-1} - 10 \varphi_{i-2} + 5 \varphi_{i-3} - \varphi_{i-4})/160; \quad (4.16)$$

шестого порядка:

$$y^{(6)}(i+1) = y^{(6)}(i) + (\varphi_{i+1} + \varphi_i)/2 - (\varphi_{i+1} - 2 \cdot \varphi_i + \varphi_{i-1})/12 - \\ - (\varphi_{i+1} - 3 \cdot \varphi_i + 3 \cdot \varphi_{i-1} - \varphi_{i-2})/24 - \\ - 19 \cdot (\varphi_{i+1} - 4 \cdot \varphi_i + 6 \cdot \varphi_{i-1} - 4 \cdot \varphi_{i-2} + \varphi_{i-3})/720 - \\ - 3 \cdot (\varphi_{i+1} - 5 \varphi_i + 10 \varphi_{i-1} - 10 \varphi_{i-2} + 5 \varphi_{i-3} - \varphi_{i-4})/160 - \\ - (\varphi_{i+1} - 6 \cdot \varphi_i + 15 \cdot \varphi_{i-1} - 20 \cdot \varphi_{i-2} + 15 \cdot \varphi_{i-3} - 6 \cdot \varphi_{i-4} + \varphi_{i-5})/70; \quad (4.17)$$

и седьмого порядка:

$$y^{(7)}(i+1) = y^{(7)}(i) + \frac{1}{2}(\varphi_{i+1} + \varphi_i)/2 - (\varphi_{i+1} - 2 \cdot \varphi_i + \varphi_{i-1})/12 -$$

$$\begin{aligned}
& -(\varphi_{i+1} - 3 \cdot \varphi_i + 3 \cdot \varphi_{i-1} - \varphi_{i-2})/24 - \\
& -19 \cdot (\varphi_{i+1} - 4 \cdot \varphi_i + 6 \cdot \varphi_{i-1} - 4 \cdot \varphi_{i-2} + \varphi_{i-3})/720 - \\
& -3 \cdot (\varphi_{i+1} - 5 \cdot \varphi_i + 10 \cdot \varphi_{i-1} - 10 \cdot \varphi_{i-2} + 5 \cdot \varphi_{i-3} - \varphi_{i-4})/160 - \\
& -(\varphi_{i+1} - 6 \cdot \varphi_i + 15 \cdot \varphi_{i-1} - 20 \cdot \varphi_{i-2} + 15 \cdot \varphi_{i-3} - 6 \cdot \varphi_{i-4} + \varphi_{i-5})/70 - \\
& -275 \cdot (\varphi_{i+1} - 7 \cdot \varphi_i + 21 \cdot \varphi_{i-1} - 35 \cdot \varphi_{i-2} + 35 \cdot \varphi_{i-3} - 21 \cdot \varphi_{i-4} + \\
& + 7 \cdot \varphi_{i-5} - \varphi_{i-6})/24192;
\end{aligned} \tag{4.18}$$

где $i = 0, 1, 2, \dots$; $\varphi_i \equiv \varphi(i) \equiv \varphi(t_i)$, представленные в табл. В.4 Приложения В и на рис. 4.1, а также частично в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Выборочные результаты численного пошагового решения уравнения (4.1) по формуле (4.8) на i -м шаге при использовании интерполяционного многочлена (4.7) разной степени k

Шаг i	Степень k интерполяционного многочлена						
	1	2	3	4	5	6	7
10	5,05500	5,05498	5,05496	5,05491	5,05482	5,05670	5,04883
50	18,70208	18,70187	18,70187	18,70188	18,70192	18,70201	18,70183
100	0,79359	0,79359	0,79359	0,79359	0,79359	0,79359	0,79359
150	-3,89454	-3,89453	-3,89453	-3,89453	-3,89453	-3,89453	-3,89452
200	-2,21331	-2,21331	-2,21331	-2,21331	-2,21331	-2,21331	-2,21331
250	-0,81959	-0,81959	-0,81959	-0,81959	-0,81959	-0,81959	-0,81959
290	-0,30404	-0,30404	-0,30404	-0,30404	-0,30404	-0,30404	-0,30404

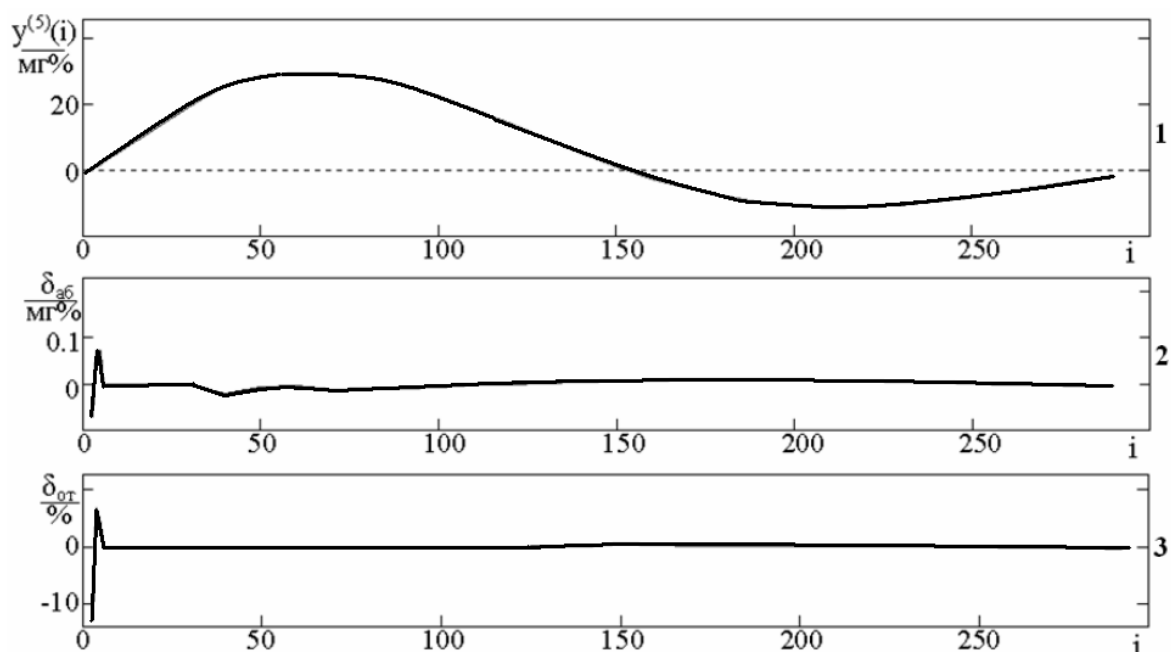


Рис. 4.1. Абсолютная (2) и относительная (3) погрешности применения формулы линейной интерполяции в % от "точного" значения (1), полученного при использовании интерполяционного полинома 5 степени, в зависимости от шага вычислений i

Как и можно было ожидать из общих соображений, результаты счета по формулам (4.12) – (4.18) подтвердили возрастание его точности с повышением порядка интерполяционного многочлена. При этом формула (4.16), соответствующая интерполяции пятого порядка, всегда обеспечивает абсолютную точность счета не хуже, чем 10^{-5} , что вполне достаточно для прикладных задач. Несколько худшие результаты дает применение формул (4.13) – (4.15).

Наибольшие абсолютную и относительную погрешности, особенно на первых шагах, дает применение формулы (4.12) линейной интерполяции. Однако даже она после десятой минуты обеспечивает относительную точность вычислений не хуже 0,1 %, что наглядно представлено кривыми 2 и 3 на рис. 4.1. Поэтому для практических целей, по-видимому, вполне достаточно и ее применение.

4.3. Численные эксперименты с математической моделью гомеостатической саморегуляции

Для лучшего понимания смысла и свойств параметров модели (2.32) гомеостатической саморегуляции с нею были проведены обширные числовые эксперименты. При этом сама переменная и ее параметры, частично переобозначенные в соответствии с содержательным смыслом, введенном в разделе 5: $u_p \rightarrow g_b$, $\alpha = \alpha_v$, $a_1^- \rightarrow \beta^-$, $a_1^+ \rightarrow \beta^+$, $k_1 \rightarrow \gamma$, $\tau_1^- = \tau_1^+ \rightarrow \tau$, принимали любые возможные значения, не только соответствующие известным экспериментальным данным.

Важнейший входной параметр модели, то есть известный до проведения ее идентификации – равновесный уровень переменной, $g_b = u_p$ тривиально смещает вертикально всю кривую ее динамики целиком. Влияние изменения остальных параметров модели α_v , β^- , γ , β^+ , τ было выяснено в сериях численных экспериментов, в каждой из которых в широких пределах изменялся один из них при фиксированных значениях всех остальных. Их наиболее характерные результаты представлены на рис. 4.2 – 4.6 в виде семейств кривых динамики гомеостатически сохраняемой переменной по соответствующему параметру.

Сначала была проведена идентификация модели (2.32), описанная в подразделе 4.4, по типичным экспериментальным данным здорового человека [99; 100; 102; 110] (кривая 1 на рис. Б.3 Приложения).

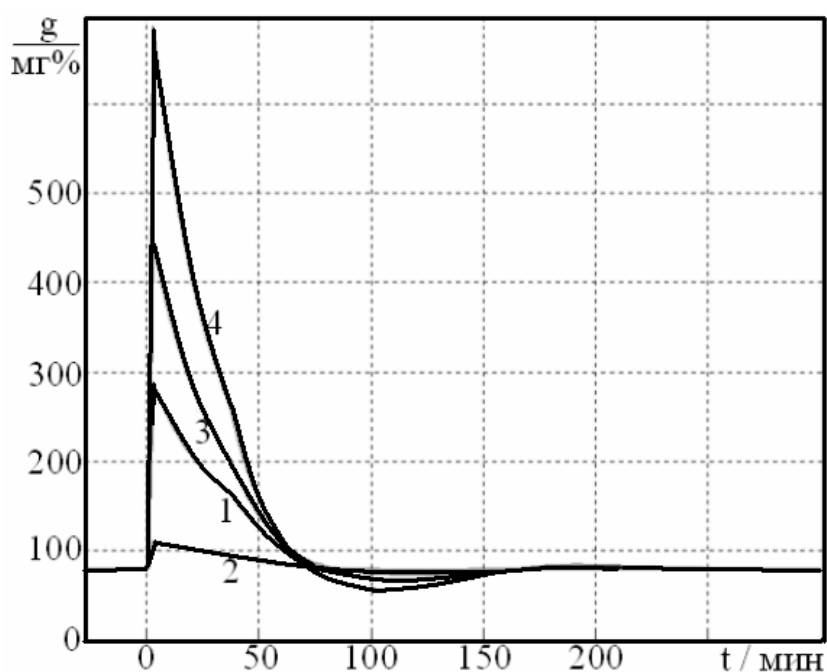


Рис. 4.2. Семейство кривых гомеостатической регуляции переменной $u(t) = g(t)$ по параметру α_v : 1 – $\alpha_v = 0,660$ (норма); 2 – $\alpha_v = 0,95$; 3 – $\alpha_v = 0,40$; 4 – $\alpha_v = 0$

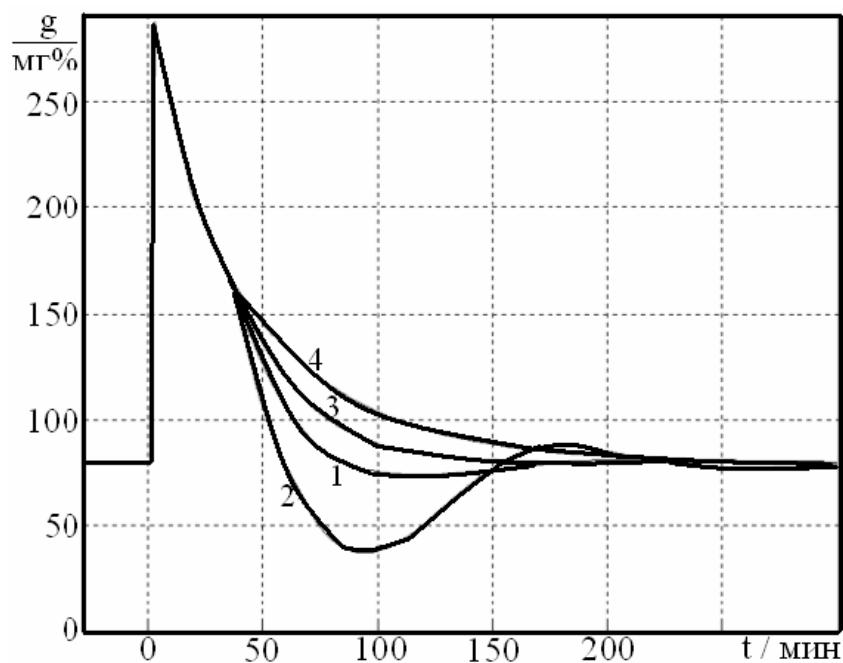


Рис. 4.3. Семейство кривых гомеостатической регуляции переменной $u(t) = g(t)$ по параметру β^- : 1 – $\beta^- = 0,010 \text{ мин}^{-1}$ (норма); 2 – $\beta^- = 0,020 \text{ мин}^{-1}$; 3 – $\beta^- = 0,005 \text{ мин}^{-1}$; 4 – $\beta^- = 0 \text{ мин}^{-1}$

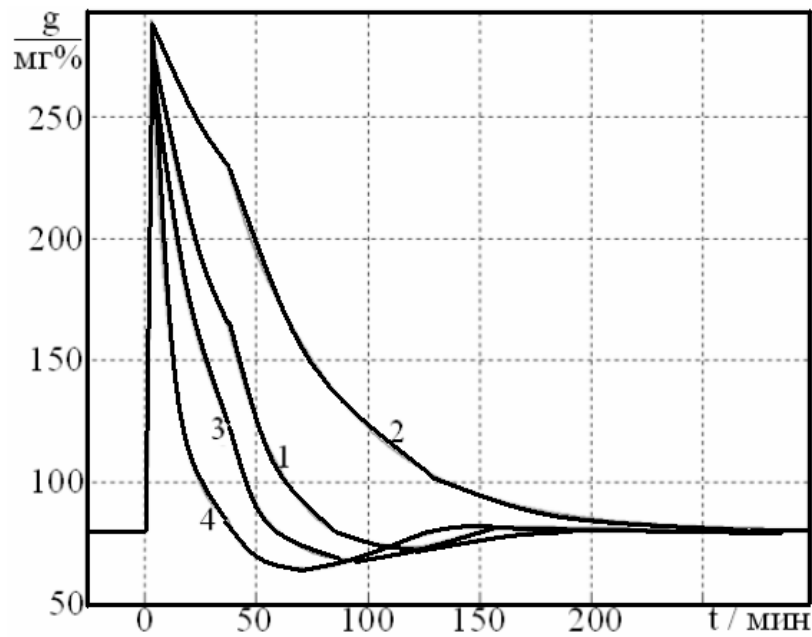


Рис. 4.4. Семейство кривых гомеостатической регуляции переменной $u(t) = g(t)$ по параметру γ : 1 – $\gamma = 0,020 \text{ мин}^{-1}$; 2 – $\gamma = 0 \text{ мин}^{-1}$; 3 – $\gamma = 0,040 \text{ мин}^{-1}$; 4 – $\gamma = 0,100 \text{ мин}^{-1}$

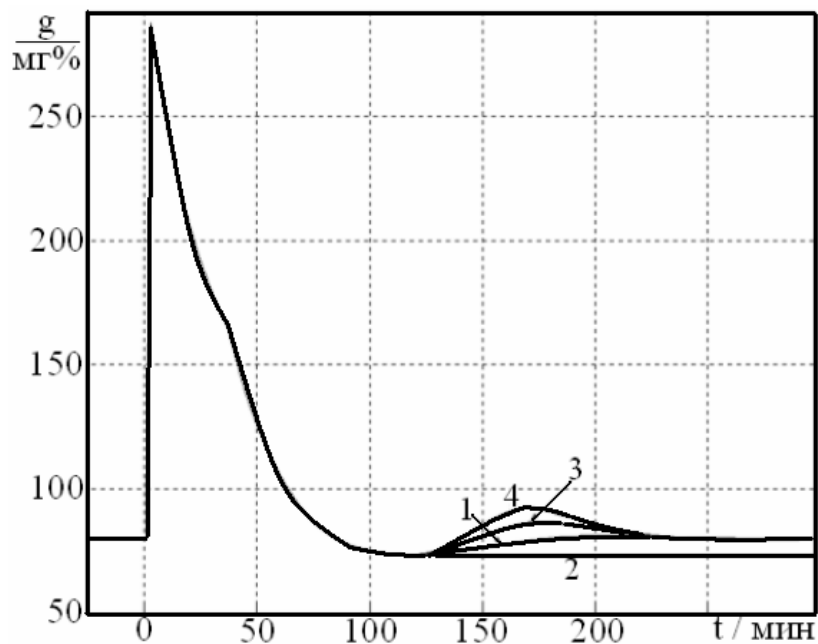


Рис. 4.5. Семейство кривых гомеостатической регуляции переменной $u(t) = g(t)$ по параметру β^+ : 1 – $\beta^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}$; 2 – $\beta^+ = 0 \text{ мин}^{-1}$; 3 – $\beta^+ = 0,060 \text{ мин}^{-1}$; 4 – $\beta^+ = 0,100 \text{ мин}^{-1}$

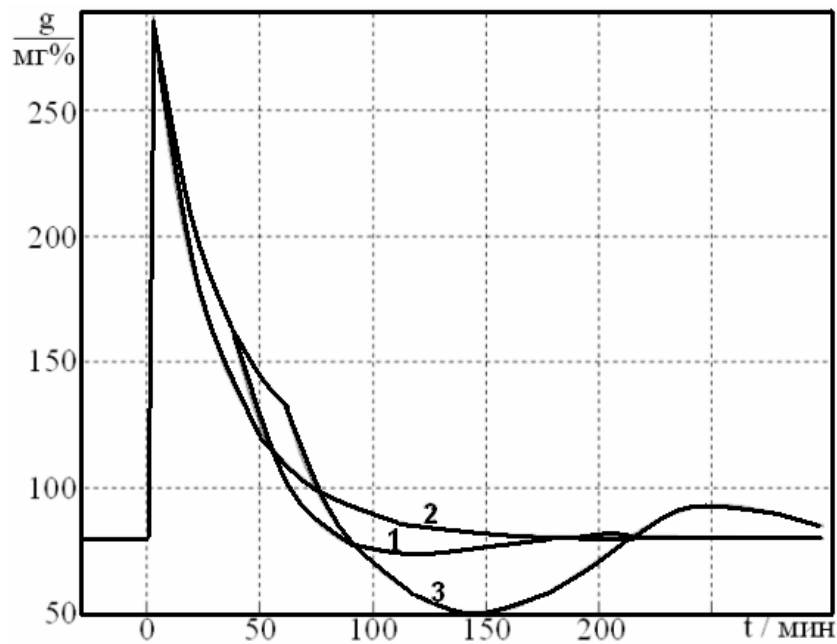


Рис. 4.6. Семейство кривых гомеостатической регуляции
переменной $u(t) = g(t)$ по параметру τ : 1 – $\tau = 36$ мин;
2 – $\tau = 1$ мин; 3 – $\tau = 60$ мин

Полученные при этом значения параметров модели будем называть нормальными:

$$\begin{aligned} \bar{g}_0 = 80 \text{ МГ\%}, \bar{\alpha}_v = 0,660, \bar{\beta}^- = 0,010 \text{ мин}^{-1}, \bar{\gamma} = 0,020 \text{ мин}^{-1}, \\ \bar{\beta}^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}, \bar{\tau} = 36 \text{ мин}. \end{aligned} \quad (4.19)$$

На рис 4.2 изображено семейство кривых динамики гомеостатически сохраняемой переменной $u(t)$ при изменении параметра α_v и нормальных значениях (4.19) остальных ее параметров. Аналогичные семейства гликемических кривых ВТТГ при изменении одного из ее параметров β^- , γ , β^+ , τ и нормальных значениях (4.19) всех остальных параметров представлены на рис. 4.3 – 4.6, соответственно.

Для всех этих кривых характерен резкий подъем при импульсном выведении гомеостатической системы регуляции из равновесного состояния. После прекращения действия внешнего возмущения кривые вначале резко спадают, затем приближаются к равновесному уровню

монотонно или с осцилляциями. При этом максимальный подъем кривой полностью определяется параметром α_v : от наименьшего, равного 0, при $\alpha_v = 1$ до наибольшего при $\alpha_v = 0$. С повышением максимального подъема кривой усиливается также ее последующая осцилляция, если она имеется.

Заслуживает внимания то, что даже при $\alpha_v = 0$, то есть при полном отсутствии работы канала регуляции уровня переменной по интенсивности внешнего возмущающего фактора за счет нормального функционирования всех остальных каналов саморегуляции обеспечивается эффективная работа системы в целом: достаточно быстрое осцилляционное установление равновесного уровня.

Параметры γ и δ совместно определяют интенсивность этого убывания кривой на начальном ее участке: тангенс угла наклона касательной к ней равен их сумме с противоположным знаком, умноженной на начальное значение переменной $u(0) = g(0)$. Конечный участок убывания зависит сложным образом в основном от параметров β^- и τ : интенсивность убывания возрастает вместе с ними. Последующий подъем уровня переменной определяется параметром β^+ .

Увеличение значений каждого из параметров β^- , τ и β^+ приводит к усилению осцилляций, а уменьшение – к их ослаблению с переходом на апериодическое поведение кривой, однако по-разному. При возрастании значений β^- и τ в случае нормальных значений остальных параметров усиливается первая нижняя полуволна осциллирующей кривой за счет ее более раннего начала или более позднего завершения в первом и втором случаях соответственно. При увеличении значения параметра β^+ уменьшается глубина и длительность этой полуволны, но усиливаются дальнейшие осцилляции. Следует отметить, что уменьшение до нуля значения параметра γ , прямо не связанного с описанием осцилляций, приводит к вырождению осцилляционного характера кривой в апериодический.

Анализ динамических кривых на рис. 4.2 – 4.6 свидетельствует, что, несмотря на некоторые взаимопересечения во влиянии на их вид

параметров β^- , γ , β^+ , τ , каждый из них на каком-либо участке кривой является главным, определяющим. При этом влияние изменения каждого из них на форму кривой носит монотонный характер.

Таким образом, эмпирически установлено однозначное соответствие между численным набором значений параметров модели и ее расчетной кривой. Благодаря этому возможно эффективное проведение идентификации значений параметров модели по экспериментальным данным системы, причем эти значения являются объективными характеристиками ее состояния.

4.4. Параметрическая идентификация математической модели гомеостатической саморегуляции

Хотя общая программа проведения параметрической идентификации математической модели гомеостатической саморегуляции (2.32) уже разработана в пункте 2.1.4, непосредственное ее осуществление сопряжено с разрешением ряда практических вопросов, чему и будет посвящен этот подраздел.

Прежде всего, следует выяснить область изменения значений координат вектора Z параметров модели, где необходимо провести минимизацию целевой функции $\Phi(Z)$ и взять начальную точку Z_0 этого процесса.

Далее надо исследовать характер гиперповерхности целевой функции в этой области: нет ли у нее "оврагов", обладает ли она здесь точкой минимума и единственная она или нет. В последнем случае следует разработать алгоритм уединения точек минимума, поиска каждого из них и задать критерий его выбора, например, как точку, где достигается глобальное наименьшее значение. При исследовании каждого из минимумов целесообразно вначале использовать простой наглядный метод покоординатного спуска. И лишь затем, когда задача будет принципиально решена, перейти к известным эффективным градиентным методам.

В завершение разработки вопроса параметрической идентификации математической модели гомеостатической саморегуляции для возможности и удобства проведения ее в предполагаемых практических приложениях целесообразно все

процедуры максимально автоматизировать с реализацией в виде соответствующего программного модуля.

4.4.1. Исследование формы гиперповерхности целевой функции и выяснение границ области ее уномодальности

Отмеченные ранее свойства параметров математической модели гомеостатической саморегуляции, анализ проведенных с ней многочисленных числовых экспериментов, а также соответствующих типичных данных натурных экспериментов показали, что достаточно эффективная и точная параметрическая идентификация модели (2.32) возможна даже путем простой визуальной подгонки к ним модельной кривой при изменении значений параметров модели вручную. При всех известных недостатках такого способа идентификации модели, полученные при этом результаты можно использовать, как начальное приближение Z_0 в процессе численного решения минимизационной задачи, по крайней мере, для ограничения области $\Omega(Z)$ возможных значений вектора $Z = (\alpha, \beta^-, \gamma, \beta^+, \tau)$ ее параметров, где его следует находить. Из анализа экспериментальных данных и общих физиологических соображений были установлены следующие значения параметров модели, ограничивающие область $\Omega(Z)$:

$$(0 \leq \alpha \leq 1; 0 \leq \beta^- \leq 0,02; 0 \leq \gamma \leq 0,10; 0 \leq \beta^+ \leq 0,10; 1 \leq \tau \leq 60). \quad (4.20)$$

Для удобства и сокращения записи здесь и далее опущена размерность параметров: мин^{-1} у параметров β^-, γ, β^+ и мин у τ .

В этой области изменения параметров модели $\Omega(Z)$ были проведены многочисленные числовые эксперименты по исследованию характера и свойств гиперповерхности функции $\Phi = \Phi(Z)$ невязки расчетных и экспериментальных данных путем построения срезов – графиков зависимости этой функции от каждого из ее параметров при фиксированных значениях всех остальных параметров. В виде примера на рис. 4.7 – 4.11 приведены срезы этой функции, полученные при параметрической идентификации модели (2.32) с использованием экспериментальных данных из статьи [272]. На всех рис. 4.7 – 4.11

буквой а) отмечены срезы гиперповерхности функции (2.5) по соответствующему параметру при фиксированных значениях остальных параметров в области $\Omega(Z)$ (4.20) и буквой б) – в окрестности точки минимума.

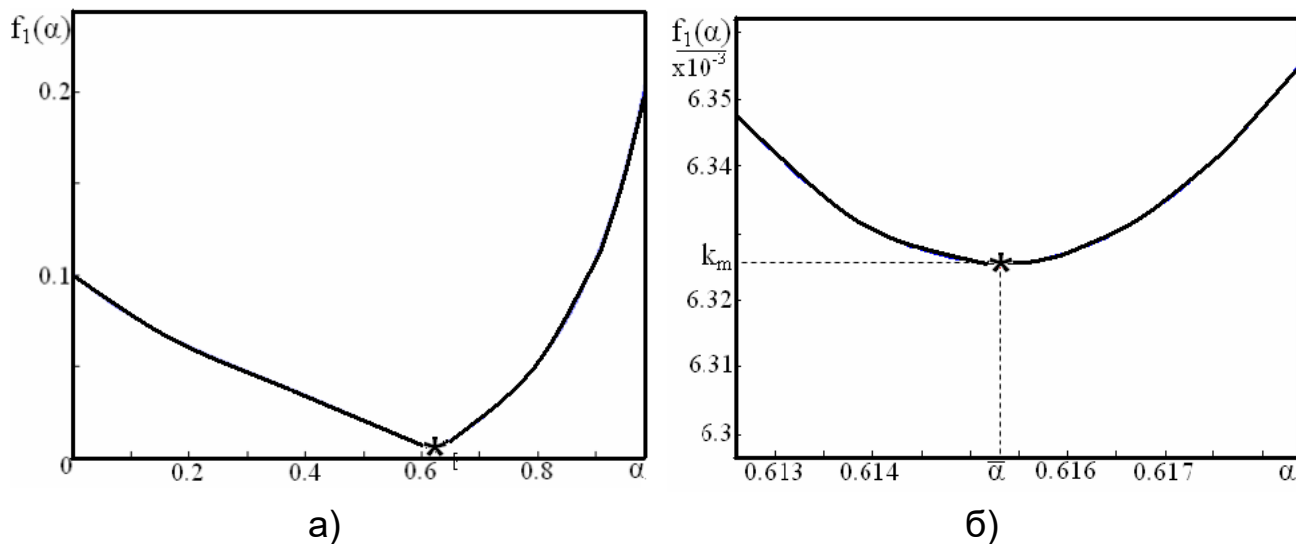


Рис. 4.7. Зависимость функции $f_1(\alpha) = \Phi(\alpha, 0,0135, 0,0451, 0,0151, 35)$ (2.5) невязки расчетных и экспериментальных данных от параметра α

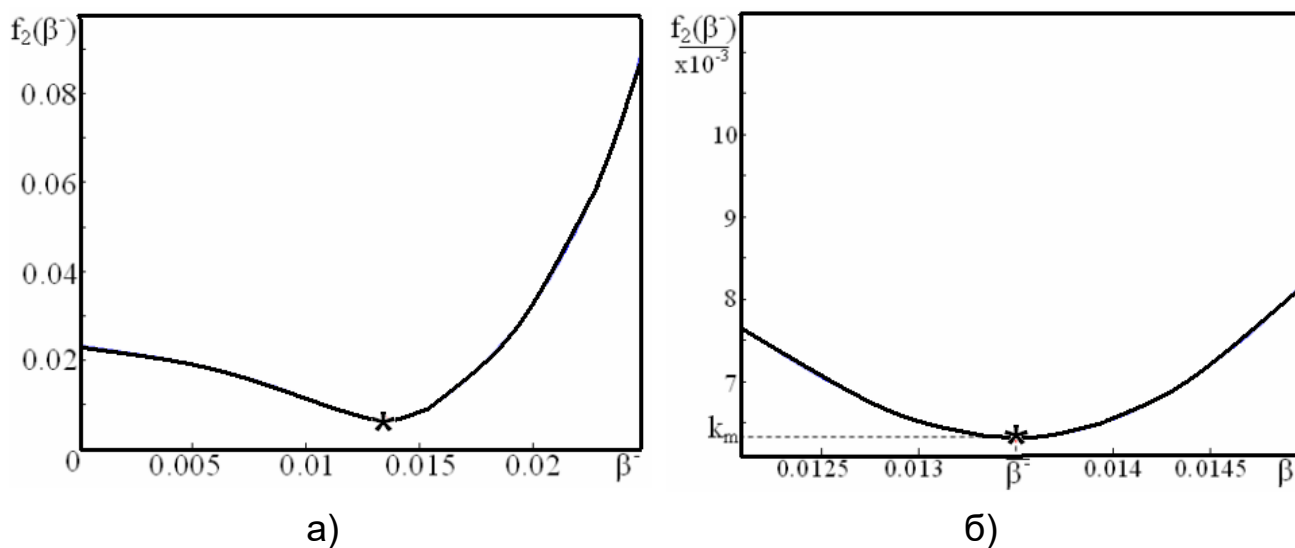


Рис. 4.8. Зависимость функции $f_2(\beta^-) = \Phi(0,6153, \beta^-, 0,0451, 0,0151, 35)$ (2.5) невязки расчетных и экспериментальных данных от параметра β^-

Следует заметить, что за пределами выделенной области изменения параметров (4.19) функция $\Phi = \Phi(Z)$ и ее гиперповерхность имеют сложный полиэкстремальный характер, что проиллюстрировано на рис. 4.12.

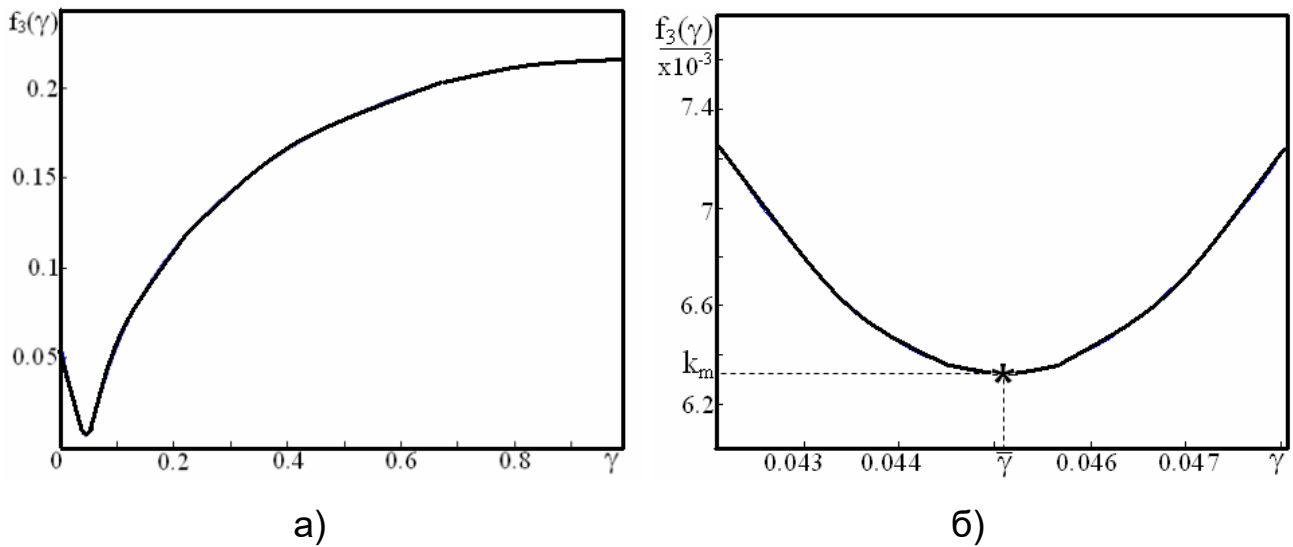


Рис. 4.9. Зависимость функции $f_3(\gamma) = \Phi(0,6153, 0,0135, \gamma, 0,0151, 35)$ (2.5) невязки расчетных и экспериментальных данных от параметра γ

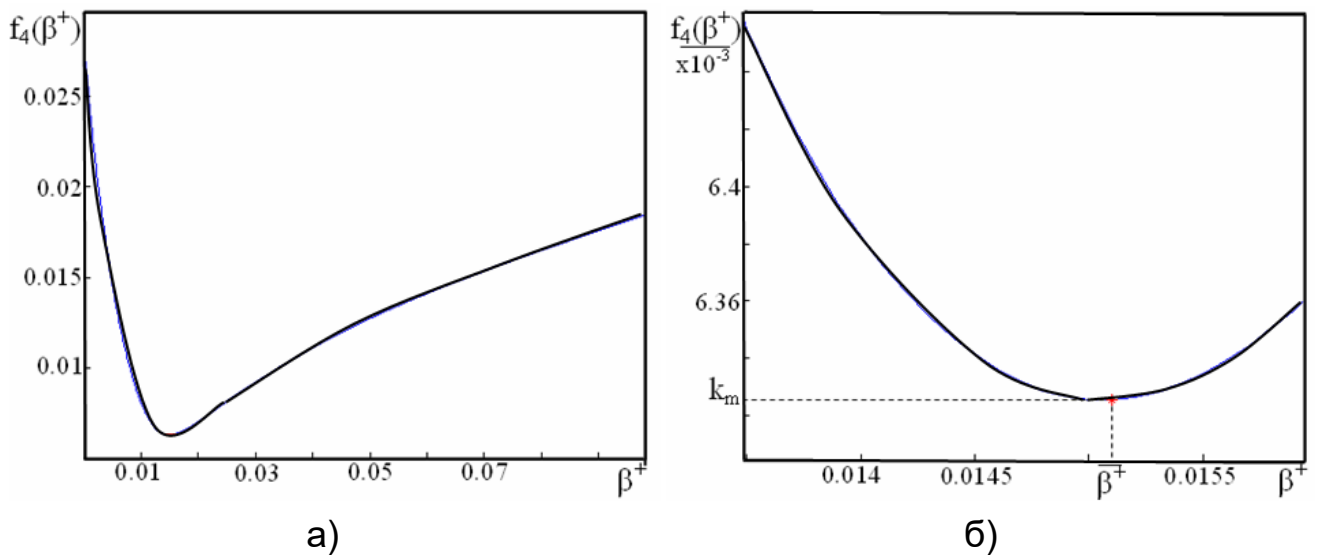


Рис. 4.10. Зависимость функции $f_4(\beta^+) = \Phi(0,6153, 0,0135, 0,0451, \beta^+, 35)$ (2.5) невязки расчетных и экспериментальных данных от параметра β^+

Однако наличие этих экстремумов, как оказалось, не имеет значения и не представляет практического интереса при решении задачи минимизации функции невязки (2.5) расчетных и экспериментальных данных. Из анализа срезов гиперповерхности функции невязки можно сделать вывод, что в области $\Omega(Z)$ (4.20) она имеет единственную точку экстремума.

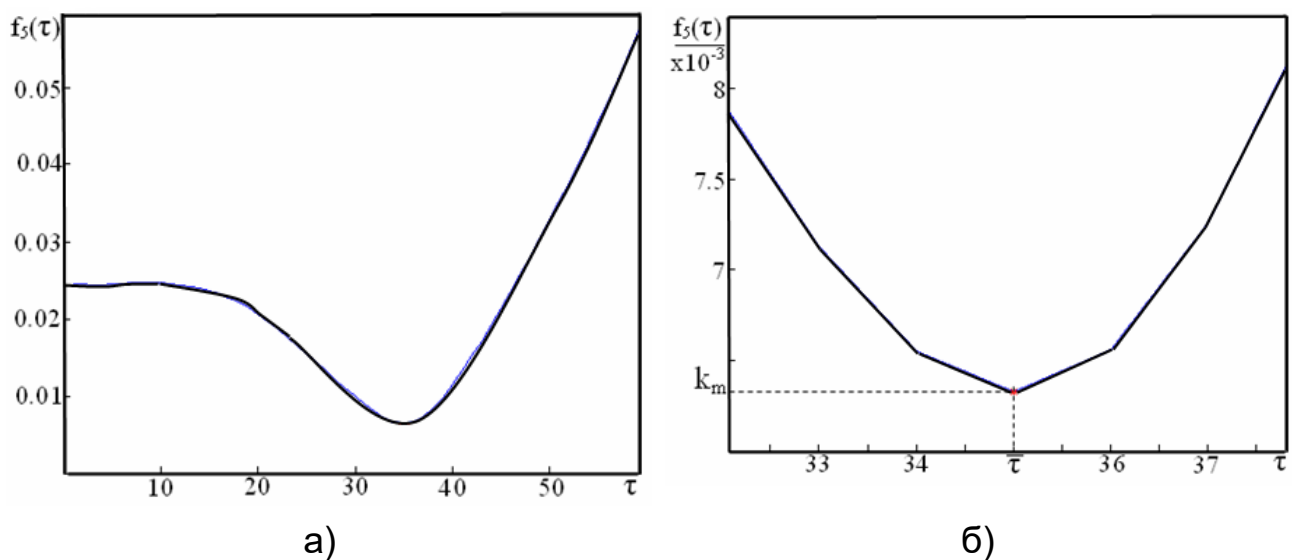


Рис. 4.11. Зависимость функции $f_5(\tau) = \Phi(0,6153, 0,0135, 0,0451, 0,0151, \tau)$ (2.5) невязки расчетных и экспериментальных данных от параметра τ

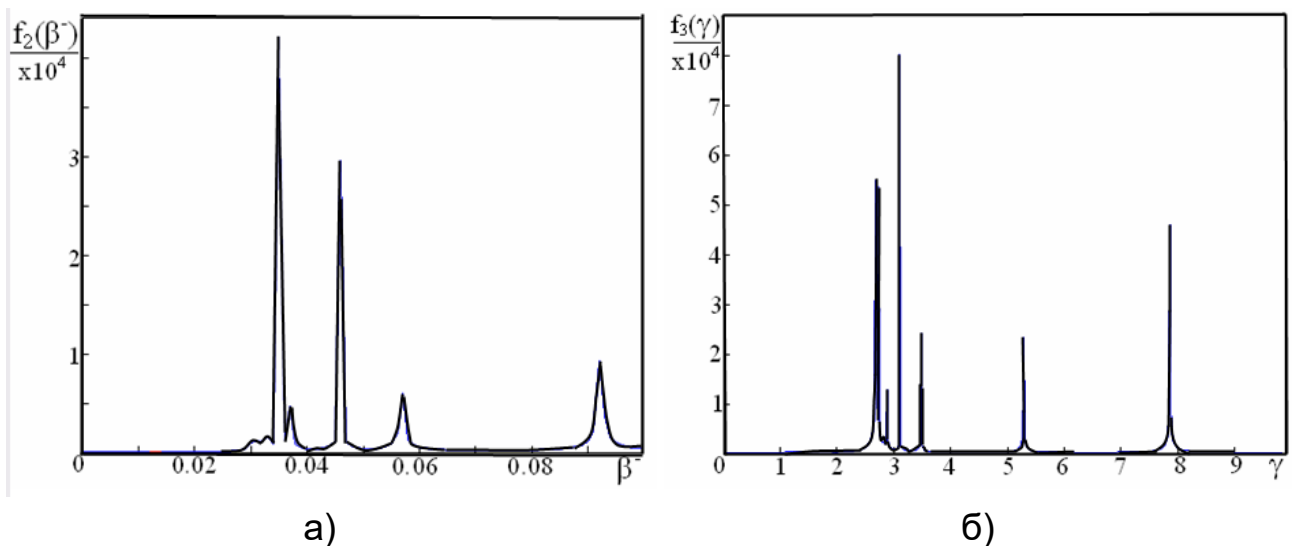


Рис. 4.12. Полиэкстремальный характер зависимости функции (2.5) невязки расчетных и экспериментальных данных за пределами выделенной области параметров модели (4.20): а) от параметра β^- :

$f_2(\beta^-) = \Phi(0,6153, \beta^-, 0,0451, 0,0151, 35)$; б) от параметра γ :

$$f_3(\gamma) = \Phi(0,6153, 0,0135, \gamma, 0,0151, 35)$$

Это точка минимума $\bar{Z} = (0,6153; 0,0135; 0,0451; 0,0151; 35)$ при $\Phi_{\min}(\bar{Z}) = 0,0063255$, а гиперповерхность функции невязки в области $\Omega(Z)$ всюду вогнутая, без "оврагов".

Выясненные свойства гиперповерхности $\Phi = \Phi(Z)$ обеспечивают возможность проведения эффективной параметрической идентификации соответствующей математической модели гомеостатической саморегуляции, что будет описано в дальнейшем. Следует заметить, однако, что характер гиперповерхности $\Phi = \Phi(Z)$ вблизи окрестности точки минимума $\bar{Z} = (0,6153; 0,0135; 0,0451; 0,0151; 35)$ функции достаточно "плоский", то есть $|\Delta\Phi(Z)| \ll |\Delta Z|$ при смещении из точки минимума и, как следствие, точность определения экстремального значения функции выше, точности нахождения координат соответствующей точки.

4.4.2. Демонстрация сходимости процесса минимизации целевой функции методом покоординатного спуска

Для наглядности решение минимизационной задачи нахождения $\min_{Z \in \Omega(Z)} \Phi(Z)$ проведено сначала простым покоординатным методом

спуска. При этом в качестве начальной точки выбиралась произвольная точка из области $Z^0(z_1^0, z_2^0, z_3^0, z_4^0, z_5^0) \in \Omega(Z)$. Далее находился условный минимум функции $\Phi(Z)$ по параметру z_1 при фиксированных значениях всех остальных параметров: $z_2 = z_2^0, z_3 = z_3^0, z_4 = z_4^0, z_5 = z_5^0$ и точка, в которой он принимается: $Z^1(z_1^1, z_2^0, z_3^0, z_4^0, z_5^0)$.

Затем эта точка принималась за начальную точку и находилась точка условного минимума функции $\Phi(Z)$ по параметру z_2 при фиксированных значениях всех остальных параметров: $z_1 = z_1^1, z_3 = z_3^0, z_4 = z_4^0, z_5 = z_5^0$, которую обозначали $Z^2(z_1^1, z_2^2, z_3^0, z_4^0, z_5^0)$.

Из точки Z^2 была проведена аналогичная процедура нахождения точки условного минимума по переменной z_3 : $Z^3(z_1^1, z_2^2, z_3^3, z_4^0, z_5^0)$. Совершенно аналогично были найдены точки условного минимума по параметрам z_4 и z_5 : $Z^4(z_1^1, z_2^2, z_3^3, z_4^4, z_5^0)$, $Z^5(z_1^1, z_2^2, z_3^3, z_4^4, z_5^5)$.

После завершения цикла нахождения последовательного условного минимума по каждому из параметров за начальную точку принималась точка Z^5 и этот цикл был проведен заново. В его конце была найдена точка $Z^{10}(z_1^6, z_2^7, z_3^8, z_4^9, z_5^{10})$, после чего цикл был вновь повторен и найдена новая точка минимума целевой функции $Z^{15}(z_1^{11}, z_2^{12}, z_3^{13}, z_4^{14}, z_5^{15})$.

Эта процедура в цикле продолжалась до номера i с получением точки $Z^{5i}(z_1^{5i-4}, z_2^{5i-3}, z_3^{5i-2}, z_4^{5i-1}, z_5^{5i})$, до тех пор, пока разность последовательно полученных условных минимальных значений не оказалась меньше заранее заданной величины – погрешности вычисления минимального значения целевой функции.

В качестве примера проведения процедуры минимизации функции $\Phi(Z)$ покоординатным методом спуска из произвольной начальной точки Z_0 области $\Omega(Z)$ (4.20), с попаданием в одну и ту же точку минимума, в табл. 4.2 – 4.4 приведены результаты значений параметров для концов циклов в случаях выбора начальных точек $Z_0 = (0;0;0;0;1)$, $Z_0 = (0,5;0,01;0,05;0,05;30)$ и $Z_0 = (1;0,02;0,10;0,10;60)$.

Заметим, что минимальное значение $\Phi(\bar{Z}) = k_m = 6,3255 \cdot 10^{-3}$ в точке $\bar{Z} = (0,6153; 0,0135; 0,0451; 0,0151; 35)$ соответствует результатам, продемонстрированным ранее на срезам гиперповерхности $\Phi = \Phi(Z)$ на рис. 4.7 – 4.11.

Для решения задачи минимизации функционала $\Phi(Z)$ требуется от 6 до 11 циклов, в зависимости от удаления начальной точки от конечной. При этом величина минимизируемого функционала снижается до 2 порядков, а начальные значения параметров отличаются от их конечных значений до 100 % их величины.

4.4.3. Минимизация целевой функции градиентным методом, автоматизация этого процесса в виде программного модуля

Продemonстрированное в предыдущем пункте применение решения минимизационной задачи методом покоординатного спуска требует значительных затрат машинного времени, что недопустимо для практической работы в реальном масштабе времени.

Таблица 4.2

Минимизация значения целевой функции $\Phi(Z)$ методом покоординатного спуска из начальной точки $Z_0 = (0; 0; 0; 0; 1)$

цикл №	точка Z	α	β^-	γ	β^+	τ	$\Phi(Z) \cdot 10^3$
0	Z^0	0	0	0	0	1	119,4769
1	Z^5	0,7619	0,0200	0,0126	0,1000	19	31,0286
2	Z^{10}	0,7083	0,0200	0,0225	0	22	19,7622
3	Z^{15}	0,6827	0,0200	0,0271	0,0070	25	14,4643
4	Z^{20}	0,6722	0,0200	0,0309	0,0110	27	12,2232
5	Z^{25}	0,6663	0,0191	0,0334	0,0124	28	11,0515
6	Z^{30}	0,6588	0,0182	0,0353	0,0128	29	10,0221
7	Z^{35}	0,6527	0,0174	0,0370	0,0131	30	9,1110
8	Z^{40}	0,6472	0,0167	0,0384	0,0134	31	8,3936
9	Z^{45}	0,6427	0,0161	0,0397	0,0138	32	7,8245
10	Z^{50}	0,6385	0,0155	0,0408	0,0142	33	7,3319
11	Z^{55}	0,6153	0,0135	0,0451	0,0151	35	6,3255

Таблица 4.3

Минимизация значения целевой функции $\Phi(Z)$ методом покоординатного спуска из начальной точки $Z_0 = (0,5; 0,01; 0,05; 0,05; 30)$

цикл №	точка Z	α	β^-	γ	β^+	τ	$\Phi(Z) \cdot 10^3$
0	Z^0	0,5	0,01	0,05	0,05	30	21,7135
1	Z^5	0,5914	0,0123	0,0466	0,0100	35	8,4373

2	Z^{10}	0,6081	0,0126	0,0464	0,0141	36	6,5624
3	Z^{15}	0,6092	0,0129	0,0463	0,0153	36	6,4290
4	Z^{20}	0,6104	0,0130	0,0461	0,0154	36	6,4145
5	Z^{25}	0,6153	0,0135	0,0451	0,0151	36	6,3421
6	Z^{30}	0,6153	0,0135	0,0451	0,0151	35	6,3255

Таблица 4.4

Минимизация значения целевой функции $\Phi(Z)$ методом покоординатного спуска из начальной точки $Z_0 = (1; 0,02; 0,10; 0,10; 60)$

цикл №	точка Z	α	β^-	γ	β^+	τ	$\Phi(Z) \cdot 10^3$
0	Z^0	1	0,02	0,1	0,1	60	232,8356
1	Z^5	0,6444	0,0074	0,0476	0,0283	47	15,7973
2	Z^{10}	0,6039	0,0094	0,0502	0,0206	43	10,0362
3	Z^{15}	0,5930	0,0103	0,0505	0,0184	40	8,5422
4	Z^{20}	0,5906	0,0111	0,0499	0,0168	39	7,6868
5	Z^{25}	0,5945	0,0115	0,0492	0,0164	38	7,2886
6	Z^{30}	0,5971	0,0119	0,0485	0,0160	37	6,9986
7	Z^{35}	0,5997	0,0123	0,0478	0,0156	37	6,7710
8	Z^{40}	0,6042	0,0124	0,0473	0,0156	37	6,6757
9	Z^{45}	0,6064	0,0125	0,0470	0,0157	36	6,6116
10	Z^{50}	0,6060	0,0129	0,0466	0,0154	36	6,4726
11	Z^{55}	0,6153	0,0135	0,0451	0,0151	35	6,3255

Существуют другие, более эффективные градиентные методы решения минимизационной задачи, причем для этого имеются стандартные программы. В данной работе для этого был использован пакет прикладных программ "ToolBox Optimization", предназначенный для решения оптимизационных задач, реализованный в операционной среде Matlab-6.5 (в частности, встроенная библиотека оптимизации "Lsqcurvefit", метод предобусловленных сопряженных градиентов [9; 41]).

Для автоматизации процесса параметрической идентификации модели гомеостатической саморегуляции (2.32) был разработан специальный программный модуль, интерфейс которого приведен на рис. 4.13. На этом рисунке видно несколько открытых окон на экране компьютера, в одном из которых изображены экспериментальные данные из работы [272] и полученная по ним модельная расчетная кривая, на другом – фрагмент программы.

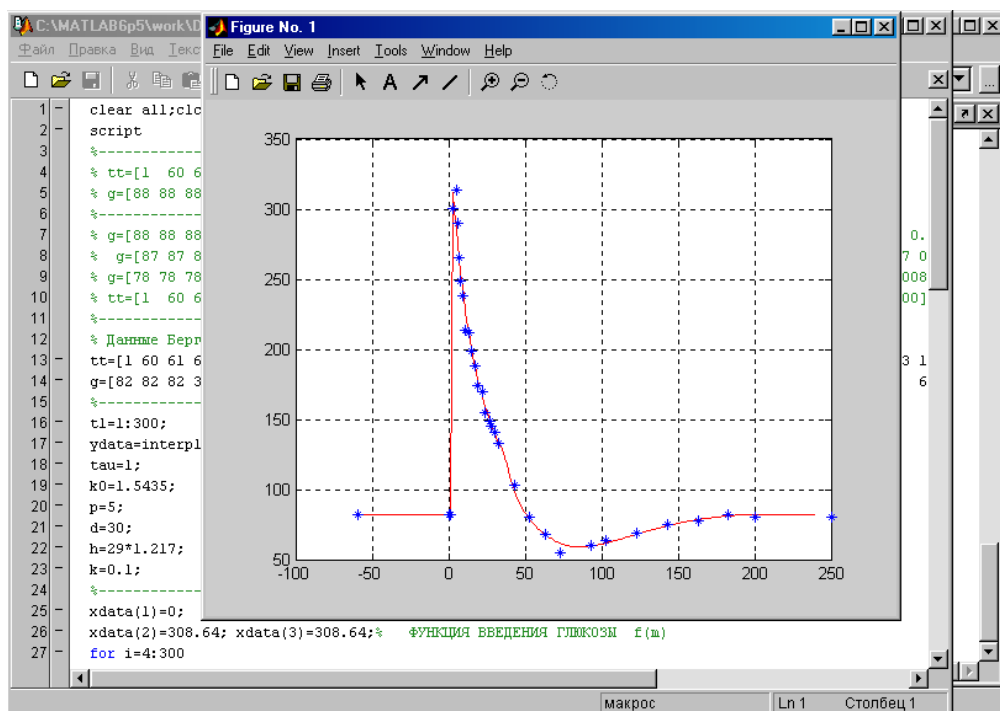


Рис. 4.13. Интерфейс программы идентификации параметров модели (2.32)

На данном программном модуле была проведена параметрическая идентификация модели гомеостатической саморегуляции (2.32) для всех известных экспериментальных данных из статей [250; 272]. При этом, в частности, для данных, использованных ранее в пунктах 4.4.1 и 4.4.2, получены те же результаты. Представление о высокой степени близости к этим экспериментальным данным расчетных значений выходной переменной модели, индивидуализированной по ним, дают рис. 4.13 и полученное при этом значение целевой функции (2.5) $\Phi_1(\bar{Z}) = 0,00633 \approx 0,63 \%$. Для трех других наборов экспериментальных данных из работы [250] были получены такие значения целевой функции: $0,00680 = 0,68 \%$, $0,00317 \approx 0,32 \%$, $0,00844 \approx 0,84 \%$. Поскольку

полученные результаты укладываются в точность измерений в 1 %, в соответствии с критерием (2.7) проведенную параметрическую идентификацию модели следует признать хорошей.

Идентификация модели (2.32), проведенная в соответствии с типичными экспериментальными данными, по которым построена кривая под номером 1 на рис. Б.3 Приложения, дала значения координат вектора параметров модели (4.19), которые были названы нормальными.

4.4.4. Проведение дополнительной параметрической идентификации математической модели гомеостатической саморегуляции с целью проверки ее адекватности

Помимо отмеченного в предыдущем пункте выполнения количественного критерия адекватности для модели гомеостатической саморегуляции (2.32), как легко видеть, выполняются также и качественные критерии ее адекватности, сформулированные ранее в пункте 2.1.4 работы.

Тем не менее, эти результаты малых значений невязки расчетных модельных и экспериментальных данных при настройке модели по всем этим же клиническим данным, свидетельствуют, однако лишь о хорошей степени их аналитической аппроксимации.

Возможно, что для воспроизведения других экспериментальных данных этой же системы заново потребуются перенастройка модели с получением совершенно иных значений параметров. При этом полученные в первый и во второй раз разные результаты надо будет понимать как параметры аппроксимации, а не как объективные характеристики системы гомеостатической саморегуляции, на что претендует номинально адекватная математическая модель. То есть в процессе повторной идентификации модели может быть окончательно подтверждена либо опровергнута ее адекватность.

Для исключения такой возможности получения простой аппроксимации и повышения степени достоверности выводов об адекватности модели необходимо проведение ее настройки на одном множестве экспериментальных данных системы и ее проверка на более широком множестве ее же данных, включающем в себя не только те,

которые были использованы в процессе ее индивидуализации, но также и новые данные.

С этой целью было проведено дополнительное исследование по идентификации модели гомеостатической саморегуляции (2.32). Были взяты полные экспериментальные данные ВТТГ пациента с № 1 из статьи [250] численностью 21 значение и по ним проведена параметрическая идентификация модели. При этом были получены такие значения координат вектора параметров модели $(\bar{Z}_{1n})_{21}$:

$$\begin{aligned} (\bar{\beta}_{1n}^-)_{21} &= 0,0086 \text{ мин}^{-1}, (\bar{\gamma}_{1n})_{21} = 0,0383 \text{ мин}^{-1}, \\ (\bar{\beta}_{1n}^+)_{21} &= 0,0107 \text{ мин}^{-1}, (\bar{\tau}_{1n})_{21} = 44 \text{ мин}, \end{aligned} \quad (4.21)$$

значение целевой функции (2.5):

$$\Phi_1(\bar{Z}_{1n})_{21} = 0,00680 = 0,68 \% \quad (4.22)$$

и соответствующая кривая модельных расчетов на рис. 4.14, обозначенная индексом 1, изображенная символами • и *.

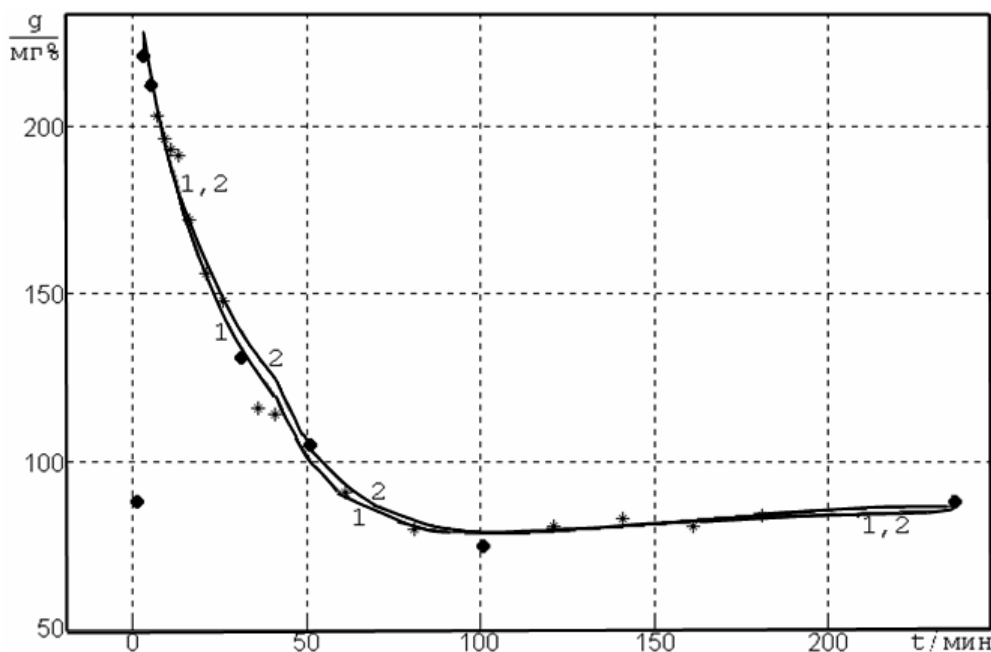


Рис. 4.14. Сопоставление расчетных кривых модели гомеостатической саморегуляции (2.32) с экспериментальными данными из работы [250]

Затем эти экспериментальные данные были разделены на два подмножества. Первое из них, содержащее семь экспериментальных значений: $g(0) = 88 \text{ мг\%}$, $g(2) = 221 \text{ мг\%}$, $g(4) = 212 \text{ мг\%}$, $g(30) = 131 \text{ мг\%}$, $g(50) = 105 \text{ мг\%}$, $g(100) = 75 \text{ мг\%}$, $g(180) = 84 \text{ мг\%}$, было использовано для идентификации модели заново. При этом были получены результаты новой идентификации модели: $(\bar{Z}_{1n}^*)_7$:

$$\begin{aligned} (\bar{\beta}_{1n}^{-*})_7 &= 0,0089 \text{ мин}^{-1}, (\bar{\gamma}_{1n}^*)_7 = 0,0378 \text{ мин}^{-1}, \\ (\bar{\beta}_{1n}^{+*})_7 &= 0,0105 \text{ мин}^{-1}, (\bar{\tau}_{1n}^*)_7 = 42 \text{ мин}, \Phi_1(\bar{Z}_{1n}^*)_7 = 0,0070 = 0,70 \% \end{aligned} \quad (4.23)$$

и кривая 2 на рис. 4.14, изображенная символом •.

Очевидно, что значения (4.23) несущественно отличаются от результатов идентификации модели по полному набору экспериментальных данных (4.21). При этом практически совпадают между собой значения $\Phi_1(\bar{Z}_{1n})_{21}$ и $\Phi_1(\bar{Z}_{1n}^*)_7$ параметров степени адекватности и достоверности модели экспериментальным данным. Оба эти значения, меньшие 2 % (указанная авторами экспериментальных данных погрешность измерения), а также рис. 4.14, на котором изображены все экспериментальные данные системы и расчетные кривые идентифицированной по ним модели, свидетельствуют о хорошем их соответствии и, следовательно, об адекватности модели и хорошем качестве ее настройки.

4.5. Выводы по четвертому разделу

В четвертом разделе работы получили развитие численные методы исследования уравнения математической модели гомеостатической саморегуляции. Основные результаты этого раздела можно сформулировать в виде:

1. Предложен новый численно-аналитический метод решения дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом модели гомеостатической саморегуляции, отличающийся от известных тем, что значения искомой функции в узлах равномерной фиксированной сетки находятся по многошаговой рекуррентной

формуле, полученной при интегрировании интерполяционного многочлена Ньютона. Использование этого метода позволило построить простой алгоритм вычислений, провести подробный численный анализ предложенных моделей и обеспечило возможность их эффективного практического применения.

2. Проанализированы свойства гиперповерхности в пространстве параметров модели динамики гликемии функции невязки расчетных значений и экспериментальных данных, минимизация которой необходима для параметрической идентификации модели. Выяснена ее уномодальность и отсутствие "оврагов" в области значений параметров модели, представляющей содержательный смысл. Это обеспечило эффективность проведения параметрической идентификации модели.

Раздел 5. Математическая модель динамики гликемии

Поскольку сложные гомеостатические системы наиболее продолжительно и наиболее полно сейчас исследованы на концептуальном уровне в физиологии, особенно в эндокринологии при выяснении факторов патологии типичной гомеостатической системы регуляции углеводного обмена, возможности предлагаемого нового функционально-структурного подхода к их математическому моделированию целесообразно было продемонстрировать именно на этом примере.

5.1. Предварительные этапы математического моделирования системы регуляции углеводного обмена

5.1.1. Стратегия поэтапного решения задачи математического моделирования системы регуляции углеводного обмена

В связи с тем, что все предложенные ранее модели углеводного обмена имеют принципиальные недостатки, построение свободной от них новой модели целесообразно было проводить с самого начала: с анализа физиологических данных и представлений, построения концептуальной модели и ее определенного упрощения для возможности применения математического аппарата.

Эта задача построения эффективной математической модели углеводного обмена, адекватно описывающей динамику гликемии (концентрации глюкозы в крови) и инсулинемии (концентрации гормона инсулина в крови) при любых глюкозных и инсулиновых нагрузках, пригодной как для научных целей, так и для медико-технических приложений, столь многопланова и объемна, что сначала удобно рассмотреть и решить ее более простой частный случай с одной переменной состояния – гликемией. Такая постановка задачи возможна в связи с тем, что, как будет показано далее, влияние инсулинемии на динамику гликемии удастся учесть опосредовано, в конечном счете, через саму глюкозу. Решив эту упрощенную задачу сначала только с одной переменной входа – глюкозой, потом добавим к ней вторую переменную входа –

инсулин. И лишь затем, выделив в этой модели эндогенный инсулин (внутреннего происхождения) в явной форме, получим минимальную модель углеводного обмена с двумя переменными состояния, которую в дальнейшем можно будет совершенствовать, добавляя в ней второстепенные переменные состояния и входа.

Однако даже эта первоочередная упрощенная задача математического моделирования динамики гликемии оказалась слишком сложной для ее решения сразу в общем виде. Поэтому ее целесообразно было расчленить на составляющие вспомогательные подзадачи, представляющие также самостоятельный научный и прикладной интерес.

Первая из этих подзадач заключается в физиологически адекватном моделировании динамики гликемии в однородном случае (при отсутствии поступления в кровь экзогенных глюкозы и инсулина, точнее после прекращения их действия, которое вывело систему регуляции из равновесного состояния). Как ни странно, специалисты по математическому моделированию регуляции углеводного обмена до сих пор пренебрегали этой задачей. В связи с практической необходимостью ее рассматривали только медики [65 – 70, 252, 253, 255], однако, их решение оказалось неудовлетворительным. Вторая и третья подзадачи, несмотря на всю их сложность и практическую важность, являются вторичными относительно первой, которая несомненно имеет смысл ключевой задачи во всех отношениях.

Второй подзадаче – учету влияния на динамику гликемии внешней глюкозной нагрузки, ранее просто не уделялось должного внимания. Смещение влияния на результирующую гликемическую кривую внутренних и внешних факторов привело к появлению двух разных семейств математических моделей регуляции углеводного обмена, описывающих динамику гликемии отдельно при внутривенной и при пероральной глюкозной нагрузке. Третья подзадача состоит в выяснении характера инсулинозависимой утилизации глюкозы для правильного учета инсулиновых нагрузок. Ее решение до последнего времени гипотетически считалось известным, тривиальным, не заслуживающим внимания. Лишь недавно одним из авторов настоящей работы было показано, что эти общепринятые ранее представления о влиянии инсулина на утилизацию глюкозы физиологически неадекватны и ошибочны.

Поэтому естественно было рассмотрение всех этих вопросов в данной работе также дифференцировать и сначала, в пятом ее разделе, помимо общей концептуальной физиологической модели системы регуляции углеводного обмена и выбора адекватного математического аппарата для ее описания изложить решение только отмеченных трех подзадач – однородного моделирования динамики гликемии, учета влияния внешней глюкозной нагрузки и инсулинозависимой утилизации глюкозы. Остальные более объемные вопросы математического моделирования динамики гликемии и углеводного обмена будут рассмотрены на этой основе в дальнейшем.

5.1.2. Концептуальная модель системы регуляции углеводного обмена

Процессы, определяющие углеводный обмен в организме человека, в настоящее время являются, по-видимому, наиболее изученными в физиологии [254], соответственно, наиболее благоприятными для демонстрации возможностей методов математического моделирования. Однако, как уже было отмечено ранее и в пункте Б.1.1 Приложения работы, известные традиционные схемы общей функциональной системы углеводного обмена в организме человека и ее подсистемы регуляции уровня гликемии, отражающие современные концептуальные представления об этом, оказались неудобны для построения соответствующей эффективной физиологически адекватной математической модели. Поэтому, следуя общим принципам функционально-структурного подхода к математическому моделированию в физиологии, сформулированным во втором разделе работы, целесообразно было провести заново анализ известных данных и представлений об углеводном обмене и построить его новую функциональную схему.

Согласно современным концептуальным представлениям о системе углеводного обмена ее конечной целью в организме человека является адекватное потребностям снабжение его в целом и всех его частей универсальным энергоносителем – глюкозой. Каждая клетка тела для поддержания своей жизнедеятельности непрерывно утилизирует глюкозу. Ее транспорт по организму осуществляется кровеносной системой по разветвленной капиллярной сети до стенки каждой клетки.

При этом клетки большинства тканей организма, в том числе и сердца, относительно автономны в смысле их необязательного непрерывного снабжения глюкозой. Они обладают способностью аккумулировать заранее некоторое ее количество в виде гликогена, легко обращающегося обратно в глюкозу, и при необходимости временно обходиться своими внутренними запасами. Кроме того, при недостатке глюкозы они могут использовать вместо нее также и другие энергоносители – липиды (жирные кислоты). К тому же, прохождение глюкозы в клетки этих тканей, так называемых инсулинозависимых потребителей глюкозы, происходит не только путем простой пассивной диффузии, но также и за счет значительно более эффективного ее активного транспорта ферментативной природы с гормональной инсулиновой регуляцией.

В организме человека существуют также ткани (нервные клетки, клетки крови, кишечника и почек), потребляющие глюкозу исключительно инсулинонезависимым способом. К тому же их клетки, которые для жизнедеятельности могут использовать практически только глюкозу, не имеют механизмов ее аккумуляции и снабжаются ею только за счет пассивной диффузии. Поэтому существование и возможность нормального функционирования этих клеток напрямую зависит от уровня гликемии, для которого имеются вполне определенные нормальные пределы наиболее благоприятного протекания жизненных процессов, поддерживаемые специальным гомеостатическим механизмом.

Отвлекаясь от истинной конечной цели этого механизма в оптимальном энергетическом снабжении организма и от его первичных энергетических факторов регуляции, в первом приближении его можно считать механизмом саморегуляции уровня гликемии к некоторому наиболее благоприятному базальному его значению по принципу отрицательной обратной связи. В действительности, это базальное значение устанавливается в результате динамического равновесия противоположно направленных непрерывно протекающих физиологических процессов, повышающих и понижающих уровень гликемии. Он возрастает при экзогенном поступлении глюкозы в кровь из кишечника либо при ее внутривенной инъекции, а также при ее эндогенном производстве в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза из гликогена печени и неуглеводных предшественников (липидов, белков),

соответственно. Уровень гликемии снижается в процессах инсулинзависимого и инсулиннезависимого потребления глюкозы тканями, ее аккумуляции в виде гликогена в печени в процессе гликогенеза, а также при прохождении ее в мочу в случае превышения почечного порога реабсорбции. При этом гликогенез и инсулинзависимое потребление глюкозы тканями контролируются инсулином, а гликогенолиз и глюконеогенез – так называемыми, контррегуляторными гормонами (глюкагоном, кортизолом, адреналином, тироксином и гормоном роста).

В базальном равновесном состоянии (после ночного голодания) непрерывные затраты глюкозы на поддержание жизни восполняются и ее базальный уровень в крови поддерживается за счет ее эндогенного производства. При этом в норме это осуществляется в основном из гликогена печени в процессе гликогенолиза а также несущественно из липидов и белков в процессе глюконеогенеза. В норме запасы гликогена в печени, в принципе, гипотетически достаточны для полного энергетического обеспечения организма более, чем на сутки. Однако уже после 12 часового голодания организма либо при нарушениях в регуляции углеводного обмена, называемых сахарным диабетом, когда они становятся почти вдвое меньше нормы, основными источниками эндогенной глюкозы становятся неуглеводные предшественники.

Известно, что распределение глюкозы в русле крови имеет резко неоднородный характер: различие в ее концентрации на отдельных его участках может достигать 10 раз [254]. Поэтому в детализированной модели углеводного обмена следует вводить в рассмотрение целый ряд компартментов с разными концентрациями глюкозы в них и описывать их взаимосвязи. Однако, так как доступной для клинического исследования обычно является лишь капиллярная кровь на периферии, чтобы избежать гипотетичности при математическом моделировании динамики гликемии и углеводного обмена в первом приближении целесообразно ограничиться лишь ее описанием. При этом удобно использовать расширенное понятие компартмента, успешно применяемое в фармакинетике в последние десятилетия [95, 193]. Такой компартмент не обязательно связан с каким-либо определенным органом организма, а представляет собой лишь его условную область, в которой распределение исследуемого вещества допустимо считать однородным. В данном случае, интересуясь динамикой гликемии и

инсулинемии в капиллярной крови, все русло крови удобно заменить одним ее компартментом с уровнями гликемии и инсулинемии в нем такими, какими они являются в действительности на периферии.

Описанной выше вербальной модели углеводного обмена соответствует функциональная схема регуляции уровней гликемии и инсулинемии, представленная на рис. 5.1, в соответствии с которой получено уравнение динамики гликемии (5.12, 5.13, 5.19, 5.37, 6.38) и уравнение углеводного обмена (6.24), (6.25). Потоки глюкозы и инсулина в компартмент крови и из него с уровнями гликемии и инсулинемии в нем, равными их значениям на периферии, изображены на рис. 5.1 стрелками \Longrightarrow и \longrightarrow , соответствующие им сигналы – другими стрелками \dashrightarrow .

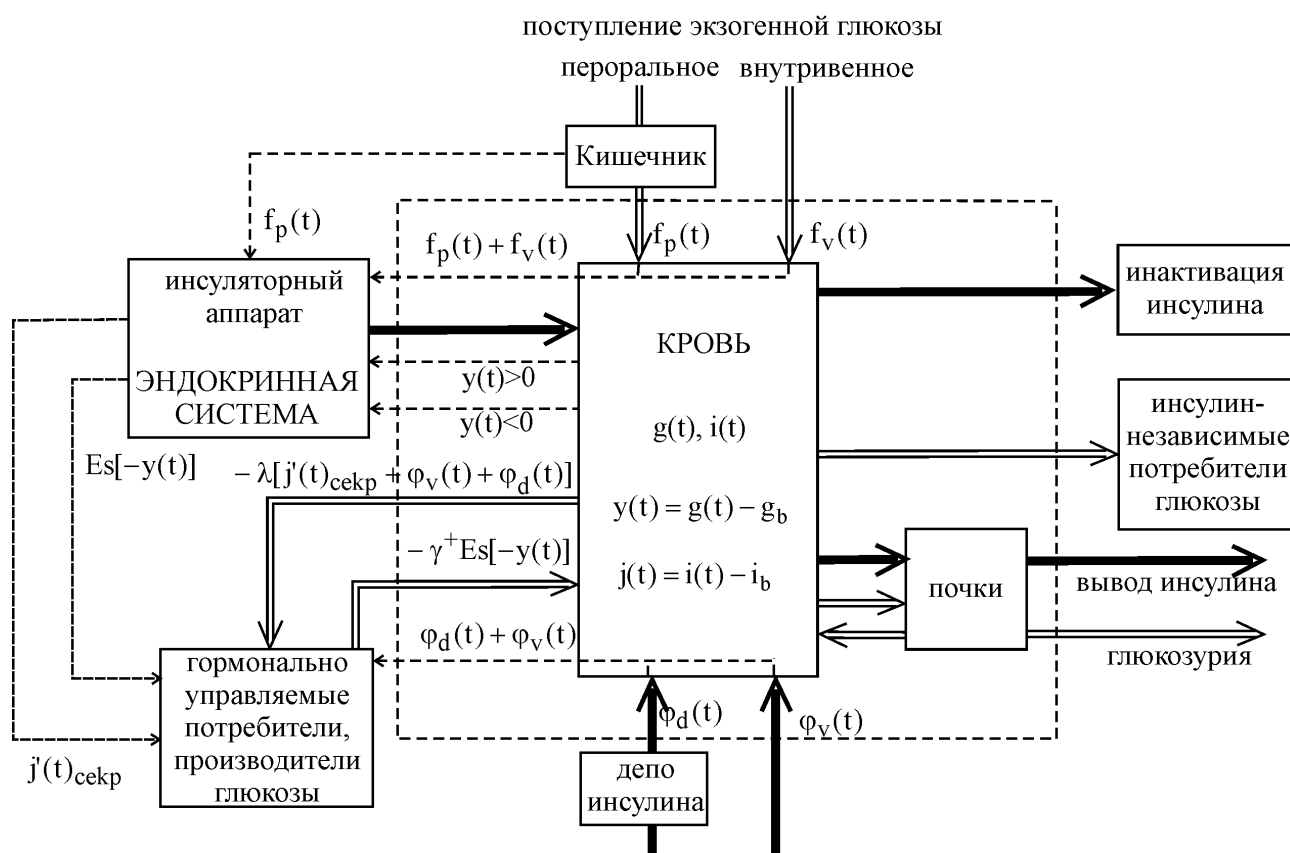


Рис. 5.1. Схема подсистемы регуляции уровней гликемии и инсулинемии общей функциональной системы углеводного обмена в организме человека

В этой схеме и всюду далее используются обозначения:

$$y(t) = g(t) - g_b \text{ и } j(t) = i(t) - i_b \quad (5.1)$$

– отклонения текущих уровней гликемии $g(t)$ и инсулинемии $i(t)$ в компартменте крови от их базальных (равновесных) значений g_b и i_b , соответственно; $f_p(t)$ и $f_v(t)$ – интенсивность поступления в кровь экзогенной глюкозы при ее пероральной (через кишечник) и внутривенной нагрузке соответственно, $\varphi_v(t)$ и $\varphi_d(t)$ – интенсивность поступления в кровь экзогенного инсулина при его внутривенной инъекции, а также при его рассасывании из инсулинового депо, созданного подкожной либо внутримышечной инъекцией. При этом все величины, как это принято в научной медицинской литературе при описании компонент крови, нормированы на 100 ее миллилитров, что для краткости изображается приписыванием символа %. Например, уровень гликемии в капиллярной цельной крови на периферии, составляющий 60 – 100 мг глюкозы на 100 мл крови, записывается как 60 – 100 мг%.

Помимо процессов экзогенного поступления глюкозы и инсулина в кровь, глюкозурии, инсулиннезависимого потребления глюкозы тканями, инактивации инсулина и вывода его из крови через почки, которые пассивно регулируют уровни глюкозурии и инсулинемии, их основная активная регуляция осуществляется эндокринной системой с управляющими сигналами (рис. 5.1).

На этом рисунке для удобства изображения некоторые гормональные сигналы регуляции (стимуляции дополнительной секреции инсулина энтеральными гормонами, а также регуляторного и контррегуляторного гормонального управления уровнем гликемии) проведены вне компартмента крови, а не так как они в действительности действуют через него.

5.1.3. Выбор адекватного математического аппарата для описания гомеостатической системы регуляции углеводного обмена

Выбор класса математической модели системы регуляции углеводного обмена или, что практически то же самое, математического аппарата ее описания был проведен на основе ее предварительного

анализа согласно схеме, приведенной в подразделе А.2 Приложения работы.

Из концептуальной модели системы регуляции углеводного обмена, рассмотренной в предыдущем пункте 5.1.2, следует, что, несмотря на наличие множества ее взаимосвязей со всеми остальными системами организма человека, она является относительно автономной. Это дает возможность проведения ее исследования в первом приближении отдельно от остальных систем.

Рассматривая всю кровеносную систему как единый компартмент с концентрациями глюкозы и инсулина в нем, равными их значениям на периферии, будем иметь в модели лишь эти две переменные состояния. Эти же переменные будем рассматривать также и как переменные выхода, поскольку, в принципе, имеется возможность их измерения в клинических условиях. При этом задача моделирования регуляции углеводного обмена сводится к описанию динамики гликемии и инсулинемии (минимальная модель углеводного обмена), а участие в определяющих ее процессах всех остальных факторов, должно учитывается косвенно через значения этих двух переменных.

Учитывая, что главным показателем состояния системы регуляции углеводного обмена является уровень гликемии, и что его отклонения от его базального значения являются в конечном итоге управляющими сигналами регуляции, возможен еще более обобщенный, интегральный подход, предусматривающий лишь одну переменную состояния (выхода) у модели – гликемию. В такой модели динамики уровня гликемии все промежуточные факторы его регуляции, включая и инсулин, учитываются опосредовано через его же значения. Переменными входа, как в модели динамики гликемии, так и в минимальной модели углеводного обмена являются интенсивности поступления в кровь экзогенных глюкозы и инсулина.

Хотя гликемия g и инсулинемия i являются непрерывными переменными, которые, в принципе, могут принимать любые значения в интервалах $50 \leq g \leq 300$ (мг%), $5 \leq i \leq 60$ (мкЕд/мл) [Приложение Б], возможная точность их измерения (в отечественных лабораториях – $\Delta g = 5$ мг%, инсулин вообще не измеряется, в лучших зарубежных исследовательских центрах – $\Delta g = 1$ мг%, $\Delta i = 1 - 2$ мкЕд/мл) приводит к их дискретизации, откуда следует, что число различных, в принципе

возможных, их значений равно: $k_g = 50 - 250$, $k_i = 27 - 55$. По этим значениям параметров k_g , k_i , используя формулу (А.7), были найдены значения параметров сложности системы регуляции углеводного обмена по гликемии: $H_m^g = 3,9 - 5,5$ и по инсулинемии: $H_m^i = 3,3 - 4,0$. Поэтому по классификации С. Бира [36], представленной на рис. А.1 Приложения, эту систему необходимо классифицировать как сложную.

Как следует из описанных в литературе многочисленных экспериментов по определению гликемии, они воспроизводимы с точностью до погрешности измерений. Поэтому значение параметра уровня организации системы регуляции углеводного обмена R (А.8) приближается к 1, то есть ее следует классифицировать, как детерминированную [153]. Следовательно, система регуляции углеводного обмена имеет характер детерминированный или иначе причинный.

Учитывая предназначение модели регуляции углеводного обмена в описании совместной динамики гликемии и инсулинемии, то есть ее динамический характер, можно сделать вывод, что ее необходимо строить в классе дифференциальных либо интегральных уравнений.

5.1.4. Модель динамики гликемии

За основу минимальной модели динамики гликемии можно взять предложенную во втором разделе работы минимальную модель гомеостатической саморегуляции с локальным последствием (2.23) или (2.24), которая, как было показано при проведении ее структурной идентификации, уже обеспечивает воспроизведение всех основных особенностей гликемической кривой ВТТГ.

При этом переменная $y(t)$ будет иметь смысл отклонения текущего уровня гликемии от его базального значения (5.1). Время δ установления единого значения этой переменной в компартменте теперь означает время оборота крови по кровеносной системе и ее перемешивания, которое, как известно [214, 215], составляет около 1 минуты, так что можно конкретизировать: $\delta = 1$. Интенсивность возмущающего действия $f(t)$ принимает смысл функции $f_v(t)$ поступления в кровь экзогенной глюкозы в результате ее кратковременной импульсной внутривенной инъекции:

$$f_v(t) = \begin{cases} 0, & t < 0, \\ D_v/T, & 0 \leq t \leq T, \\ 0, & t > T, \end{cases} \quad (5.2)$$

где $D_v = 617,28 \text{ мг\%}$ – величина внутривенной глюкозной нагрузки стандартного ВТТГ, нормированная на 100 мл крови (Б.8), $T = 2 \text{ мин}$ – продолжительность инъекции.

Члену $-\alpha \cdot f(t)$ в уравнении (2.23) ((2.24)), частично нейтрализующему действие возмущающего фактора, теперь также можно придать физиологический смысл. Действительно, эта мощная дополнительная безинерционная утилизации глюкозы несомненно, обусловлена первой "острой" фазой двухфазной секреции инсулина поджелудочной железой, которая, как известно [254], также стимулируется интенсивностью поступления в кровь экзогенной глюкозы.

С учетом сделанных замечаний модель, представленная на рис. 2.9, и уравнение (2.23) приобретают теперь содержательный смысл:

$$\begin{aligned} dy/dt &= (1 - \alpha) \cdot f(t) - \beta \cdot y(t - \tau) - k \cdot Es(g(t - 1) - g_{\text{нор}}), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (5.3)$$

Дифференциальное уравнение 1-го порядка с запаздывающим аргументом (5.3) является частным случаем уравнения (2.32), для которого в подразделе 4.1 работы разработан алгоритм численного анализа. Его применение к уравнению (5.3) показало, что эта модель при соответствующем подборе ее параметров хорошо воспроизводит клинические данные ВТТГ: лучше, чем можно было бы ожидать из общих соображений (рис. 5.2).

На этом рисунке изображены модельные гликемические кривые, полученные при компьютерной параметрической идентификации моделей (5.3), (5.4) и (1.1), (1.2) по клиническим гликемическим данным, приведенным в работе [117].

Здесь клинические данные при $g_b = 82 \text{ мг\%}$ обозначены символом *, кривая 1 соответствует модели (5.3) при $\alpha = 0,615$, $\beta = 0,0135 \text{ мин}^{-1}$, $k = 0,0510 \text{ мин}^{-1}$, $\tau = 35 \text{ мин}$, $g_{\text{нор}} = g_b$; кривая 2 соответствует модели (5.4) при $\alpha = 0,615$, $g_{\text{нор}} = g_b$, $\beta^- = 0,0135 \text{ мин}^{-1}$, $\beta^+ = 0,0151 \text{ мин}^{-1}$, $k = 0,0520 \text{ мин}^{-1}$, $\tau = 35 \text{ мин}$. Практически полностью совпадает с кривой 2 гликемическая кривая модели (5.5) при $\alpha = 0,615$, $g_{\text{нор}} = g_b$, $\beta^- = 0,0135 \text{ мин}^{-1}$, $\beta^+ = 0,0151 \text{ мин}^{-1}$, $\gamma = 0,0451 \text{ мин}^{-1}$, $\delta = 0,040 \text{ мин}^{-1}$, $g^* = 170 \text{ мг\%}$, $\tau = 35 \text{ мин}$. Кривые 3 и 4 соответствуют моделям (1.1) и (1.2) при $t_0 = 2$, $g_0 = 300 \text{ мг\%}$, $q = 0,029 \text{ мин}^{-1}$, $q = 0,049 \text{ мин}^{-1}$, соответственно.

Преимущества модели (5.3) перед используемой в эндокринологии экспоненциальной моделью (1.1) очевидны. Модель (5.3) позволяет повысить уровень диагностики нарушений регуляции углеводного обмена. Однако при этом она является формальной и еще очень далека от возможности универсального описания динамики уровня гликемии, как при различных патологиях системы его регуляции, так и при разном характере глюкозной нагрузки.

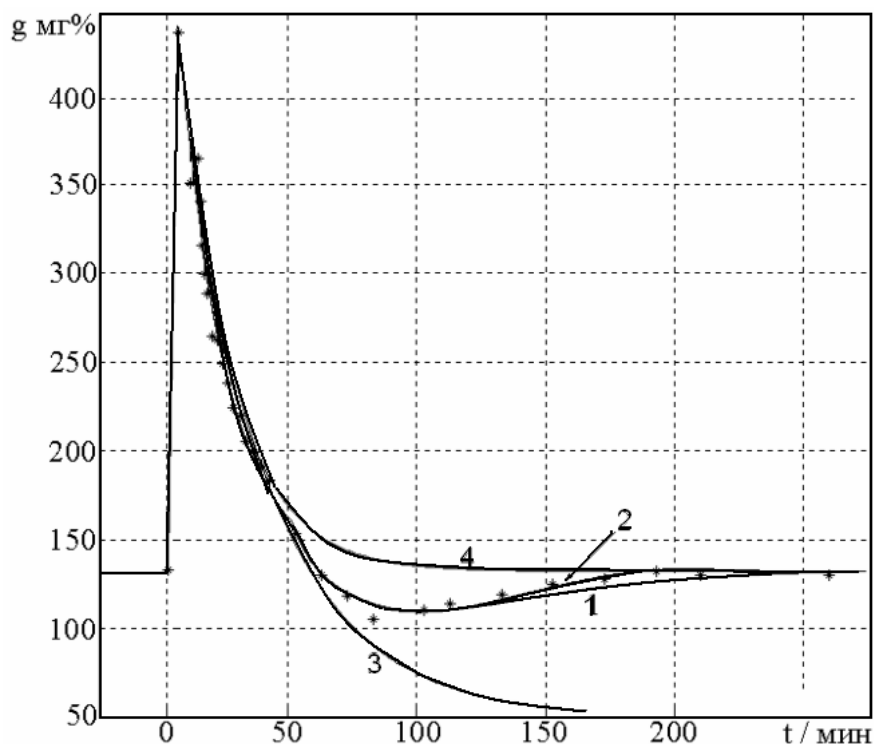


Рис. 5.2. Клинические данные ВТТГ из работы [272] и их аппроксимация:
1 – решением уравнения (5.3); 2 – решением уравнения (5.4);
3 – функцией (1.1); 4 – функцией (1.2)

5.2. Повышение физиологической адекватности математической модели динамики гликемии

5.2.1. Выделение вклада в регуляцию динамики гликемии контррегуляторных гормонов и глюкозурии

Представляет интерес установить физиологический смысл слагаемых, пока еще чисто формального уравнения (5.3) и повысить адекватность воспроизведения ими клинических данных.

На рис. 5.2 видно, что модель (5.3) значительно лучше описывает гликемические данные ВТТГ, чем модели (1.1) и (1.2). Однако в конце теста, после минимума гипогликемической фазы (снижения уровня гликемии ниже базального значения) адекватность воспроизведения клинических данных моделью (5.3) заметно снижается. Это связано, по-видимому, с тем, что в модели (5.3) действие инерционных регуляторных (понижающих уровень гликемии) и контррегуляторных (повышающих его) процессов объединены в одном втором слагаемом. Отсюда следует равенство их интенсивностей, описываемых одним и тем же параметром β , что неоправданно, так как известно, что они осуществляются разными гормонами. Для того, чтобы их различать удобно использовать индексы \mp у параметра интенсивности β : β^{\mp} . Они соответствуют направлению изменения уровня гликемии: "-" при его понижении в случае положительных значений функции $y(t)$ и "+" – при его повышении при ее отрицательных значениях.

По-видимому, различие в интенсивностях регуляторных и контррегуляторных процессов надо было бы распространить и на параметр запаздывания τ и рассматривать два времени запаздывания τ^{\mp} в зависимости от типа процессов, соответственно от знака функции $y(t)$. Однако, учитывая определяющую роль инсулина в регуляции углеводного обмена, недостаточные клинические данные о динамике контррегуляторных гормонов и то, что отличие значений τ^{+} и τ^{-}

практически не сказывается на расчетной гликемической кривой в целом, допустимо считать, что $\tau^+ = \tau^- = \tau$.

При таком раздельном представлении регуляторных и контррегуляторных процессов модель саморегуляции уровня гликемии (5.3), (рис. 2.9) принимает более адекватный вид, представленный на рис. 5.3 в виде схемы и аналитически уравнением (5.4), где регуляция по параметру учитывает его знак, пороговую утилизацию и дополнительное гуморальное запаздывание:

$$\begin{aligned} dy/dt &= (1-\alpha) \cdot f(t) - \beta^- \cdot Es(y(t-\tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t-\tau)) - \\ &- k \cdot Es(g(t-1) - g_{nop}), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (5.4)$$

Последнее слагаемое в правой части уравнения (5.4) физиологически соответствует практически безинерционным пороговым процессам элиминации глюкозы из крови. Как известно [240], к ним относятся инсулинзависимая и инсулиннезависимая утилизация глюкозы тканями, а также глюкозурия (удаление глюкозы из крови в мочу и выделение вместе с ней из организма). Первая из них является главной, определяющей. Как следует из физиологии, обусловленная секрецией инсулина и его восприимчивостью тканями, она обязательно имеет инерционную и, возможно, безинерционную составляющие, то есть в уравнении (5.4) она представлена как вторым, так и четвертым членами правой части. Описанная в литературе [240] слабая инсулиннезависимая утилизация глюкозы имеет безинерционный характер. Поэтому четвертый член в уравнении (5.4) описывает не только безинерционную составляющую инсулинзависимой утилизации глюкозы, но и ее инсулиннезависимую утилизацию, а также и глюкозурию.

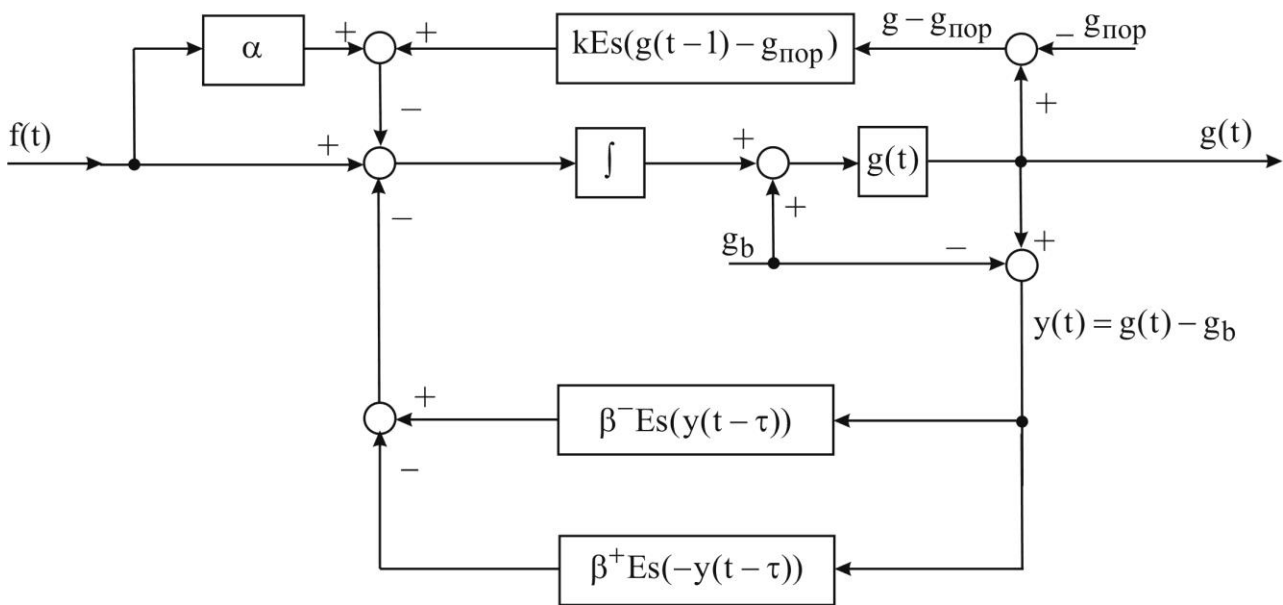


Рис. 5.3. Блок-схема комбинированной саморегуляции уровня гликемии по параметру его отклонения от его базального значения и по его производной при внешней нагрузке

Как показано в Приложении Б работы, интенсивность глюкозурии пропорциональна величине превышения уровнем гликемии ее почечного порога реабсорбции g^* (Б.1): $-\rho \cdot Es(g(t) - g^*)$, где ρ – параметр удельной интенсивности глюкозурии. Значения параметров ρ и g^* можно легко найти по суточному гликемическому профилю и суточной глюкозурии, определяемым у пациентов в эндокринологических клиниках. В норме: $\rho = 0,040 \text{ мин}^{-1}$, $g^* = 170 \text{ мг\%}$.

При выделении вклада глюкозурии, учете безинерционной и инерционной составляющих регуляции по параметру, зависимости последней от знака, а также дополнительного гуморального запаздывания модель саморегуляции уровня гликемии принимает вид схемы, представленной на рис. 5.4, которой соответствует дифференциальное уравнение:

$$\begin{aligned}
 dy/dt = & (1 - \alpha) \cdot f(t) - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \\
 & - \gamma \cdot Es(g(t - 1) - g_{\text{пор}}) - \rho \cdot Es(g(t - 1) - g^*), \quad t \geq 0, \quad (5.5) \\
 y(t) = & \phi(t), \quad -\tau \leq t < 0,
 \end{aligned}$$

где параметр γ у предпоследнего члена правой части имеет смысл подобный параметру k в уравнении (5.4).

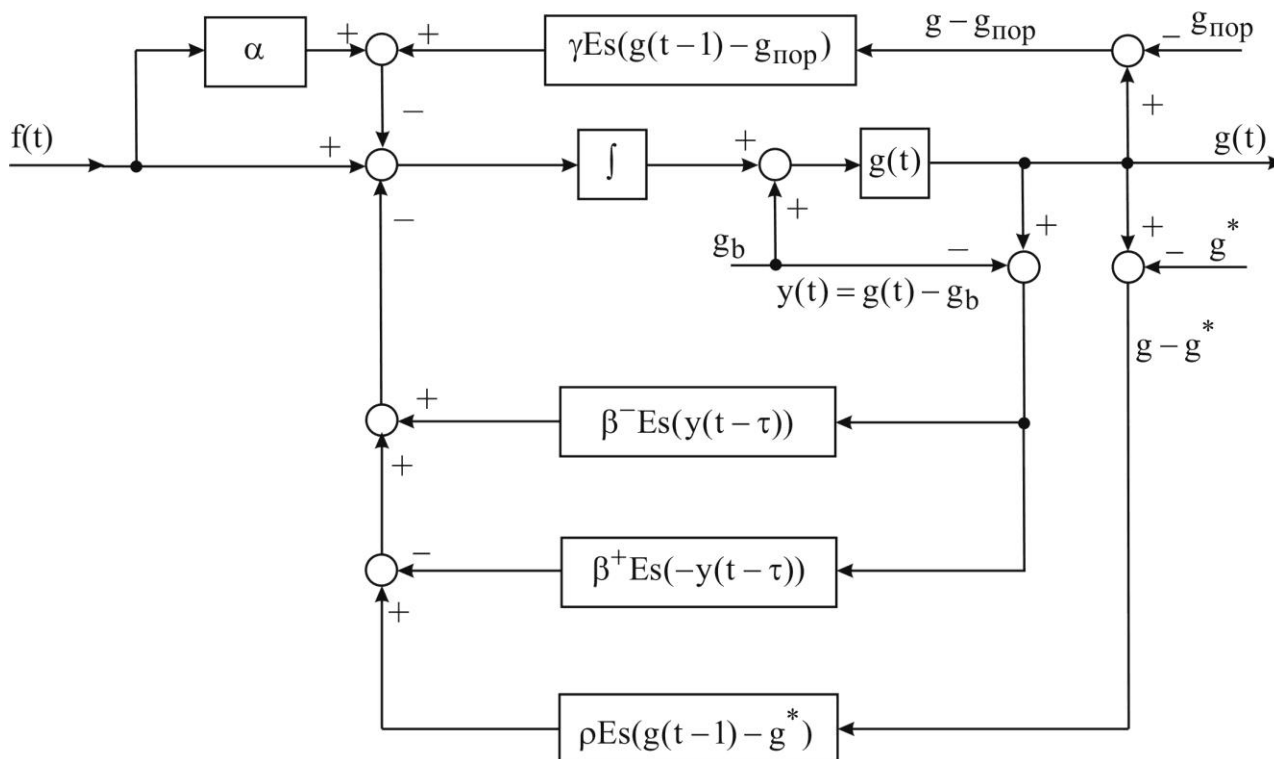


Рис. 5.4. Блок-схема комбинированной саморегуляции уровня гликемии по параметру его отклонения от его базального значения и по его производной при внешней нагрузке

Численный анализ моделей (5.4) и (5.5) был проведен аналогично предыдущему. В результате компьютерной идентификации параметров моделей (5.4) и (5.5) по тем же клиническим гликемическим данным работы [272] были получены расчетные кривые, практически совпадающие с этими данными (рис. 5.2, кривая 2) и друг с другом.

Таким образом, модель (5.3) является непосредственным обобщением и улучшением модели (1.2) введением в нее возмущающего фактора, выводящего ее из равновесного состояния, и дополнительного члена с параметрами β и τ . При этом расширились ее возможности адекватного описания гликемической кривой внутривенного теста с участка начала спуска на всю кривую, за исключением ее конца. Модель (5.4) за счет введения дополнительного параметра β^+ адекватно описывает уже полностью всю гликемическую

кривую ВТТГ, причем практически одинаково с более точной моделью (5.5).

Хорошее воспроизведение этими моделями (5.4),(5.5) всей гликемической кривой ВТТГ в норме после инъекции глюкозы означает пока просто хорошую степень проведенной аппроксимации.

О математическом моделировании динамики гликемии в полном смысле слова можно будет говорить лишь при физиологически адекватном осмыслении всех элементов модели (5.5). Все ее члены кроме предпоследнего члена $-\gamma \cdot Es(g(t-1) - g_{nop})$ уже имеют определенный физиологический смысл. Придание его и данному слагаемому позволит рассматривать эту модель не просто как формальную феноменологическую, а как содержательную функционально-структурную модель динамики гликемии при ВТТГ.

5.2.2. Физиологически содержательная модель динамики гликемии

Как ранее было отмечено, предпоследний член правой части уравнения (5.5) $-\gamma \cdot Es(g(t-1) - g_{nop})$, описывающий понижение уровня гликемии с пороговым характером по нему, из которого уже выделен вклад глюкозурии, может быть связан как со второй фазой дополнительной секреции инсулина поджелудочной железой (с ее безинерционной составляющей), так и с инсулиннезависимыми пороговыми процессами.

Из инсулиннезависимых пороговых процессов, понижающих уровень гликемии, в физиологии углеводного обмена кроме глюкозурии известна лишь слабая утилизация глюкозы печенью и прочими тканями. Однако оказывается, что удобная форма записи модели динамики гликемии в отклонениях $y(t)$ ее уровня от ее базального значения, приводит к появлению дополнительного члена уравнения, которому формально также можно придать смысл "виртуальной" инсулиннезависимой пороговой утилизации глюкозы.

Этот "виртуальный" инсулиннезависимый пороговый процесс утилизации глюкозы обусловлен постепенным переходом тканей организма с эндогенного снабжения глюкозой на экзогенное при повышении уровня гликемии. Выделив из предпоследнего члена правой части уравнения (5.5) $-\gamma \cdot Es(g(t-1) - g_{nop})$ суммарный вклад

безинерционной инсулинезависимой утилизации глюкозы и слабой инсулиннезависимой утилизации глюкозы печенью и прочими тканями, который может быть обозначен $-\zeta \cdot Es(y(t-1))$, так как для него порог $g_{nop} = g_b$, получим вклад в его величину этого "виртуального" инсулиннезависимого порогового процесса.

Физиологический смысл и аналитическое описание этого порогового процесса можно получить из следующих соображений. Известно, что для поддержания жизнедеятельности организм человека непрерывно потребляет глюкозу из крови. Мышечная ткань может аккумулировать избыток глюкозы крови в виде гликогена и затем, по мере необходимости, производить обратное его преобразование в глюкозу и автономно ее потреблять [240]. Печень осуществляет эти же процессы централизованно для всей кровеносной системы и для всего организма. При недостатке глюкозы в крови большинство органов, в том числе и сердце, используют для потребления и другие, неуглеводные компоненты. Однако клетки крови, центральной нервной системы, кишечника и почек не могут обходиться без глюкозы и не имеют собственного механизма ее аккумуляции. Их жизнедеятельность напрямую зависит от уровня гликемии.

Интенсивность потребления глюкозы организмом зависит от уровня гликемии, который в каждый момент времени устанавливается в результате динамического равновесия противоположно направленных глюкозопотоков внутрь кровотока и из него (рис. 5.5).

Эти глюкозопотоки обусловлены процессами экзогенного поступления глюкозы в кровь и ее эндогенного производства, а также ее утилизации. Экзогенное поступление глюкозы означает ее внутривенное введение либо ее всасывание в кишечнике при пероральном приеме.

Эндогенное поступление глюкозы в кровь непрерывно происходит в результате двух процессов: гликогенолиза – распада гликогена печени в глюкозу и глюконеогенеза – производства глюкозы из метаболитов жиров и белков. Одновременно с гликогенолизом идет и противоположно направленный ему процесс – гликогенез (утилизация глюкозы из кровотока путем ее синтеза в гликоген печени).



Рис. 5.5. Схема глюкозопотоков в компартменте крови

Устойчивое равновесие наблюдается в базальном состоянии (после ночного голодания в течение не менее 8 часов). При этом интенсивность экзогенного поступления глюкозы $u_{эк.пост} = 0$, базальный уровень гликемии неизменный, так что скорость его изменения $dg / dt = 0$ и интенсивность эндогенного производства глюкозы печенью $u_{эн.пр.}$, определяемая базальной секрецией контррегуляторных гормонов (глюкагона, кортизола, адреналина и тироксина), в точности равна жизненно необходимому минимуму ее потребления организмом $u_{утил.} = u_{м.утил.}$

(рис. 5.6), что составляет 140 мг в минуту [254] или, если нормировать на 100 мл крови, – $2,8 \text{ мг} \% / \text{мин}$: $u_{эн.пр.} = u_{м.утил.} = M = 2,8 \text{ мг} \% / \text{мин}$.

Известно [254], что 80 % этого эндогенного производства глюкозы печенью потребляется так называемыми инсулиннезависимыми тканями – клетками крови и центральной нервной системой. Оставшиеся 20 % приходятся на базальную утилизацию глюкозы всеми периферическими тканями (рис. 5.6), что соответствует базальной секреции инсулина поджелудочной железой и его базальному уровню в крови.



Рис. 5.6. Схема глюкозопотоков в компартменте крови в базальном состоянии

Эта базальная утилизация глюкозы в отсутствии ее экзогенного поступления для поддержания неизменным базального уровня гликемии восполняется за счет ее эндогенного производства в печени из гликогена в процессе гликогенолиза, а также из метаболитов жиров и белков в процессе глюконеогенеза. В норме соотношение вкладов этих процессов в общую продукцию глюкозы печенью составляет 3:1 [254].

При превышении базального уровня гликемии интенсивности процессов эндогенного производства глюкозы печенью ослабевают и полностью блокируются при некотором пороговом значении гликемии $g_{\text{нор.}}$, которое, по данным различных источников, составляет от 100 до 300 мг%. Мы будем придерживаться самых последних данных, приведенных Балаболкиным в книге [21] $g_{\text{нор.}} = 300 \text{ мг\%}$.

Полагая для простоты эту зависимость линейной, получим следующее выражение для интенсивности эндогенного производства глюкозы при превышении базального уровня гликемии:

$$u_{\text{эн.пр.}} = \begin{cases} M \cdot (1 - \lambda \cdot y), & 0 \leq y \leq 1/\lambda, \\ 0, & y > 1/\lambda, \end{cases} = M \cdot Es(1 - \lambda \cdot y),$$

где

$$\lambda = \frac{1}{g_{\text{нор.}} - g_b} = \frac{1}{220 \text{ мг\%}}.$$

Потребление глюкозы организмом при этом наоборот возрастает (рис. 5.7).

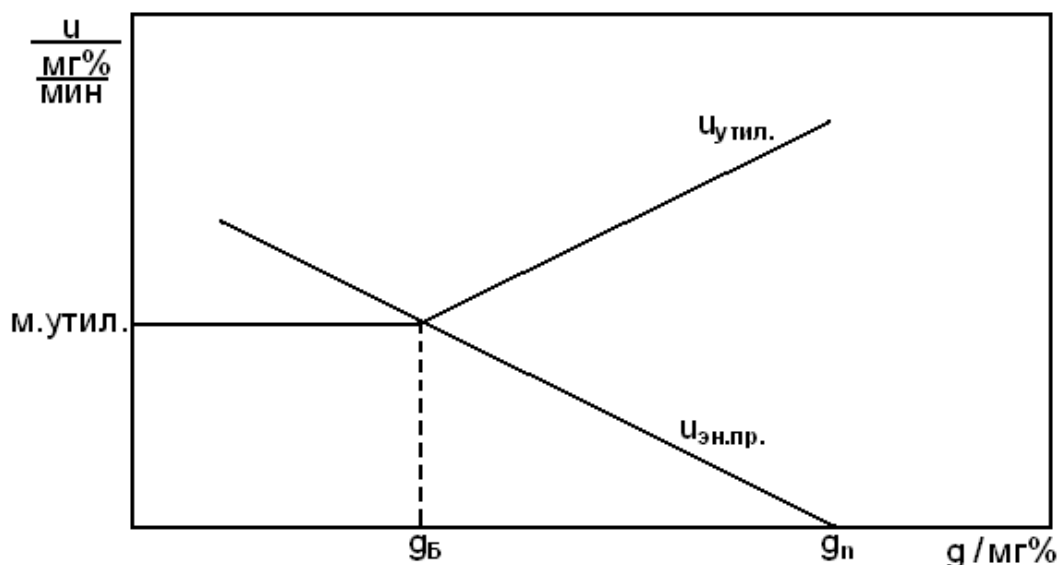


Рис. 5.7. Зависимость интенсивности эндогенного производства глюкозы и ее утилизации в организме от уровня гликемии

Вернее, инсулиннезависимая утилизация глюкозы центральной нервной системой остается практически постоянной, а инсулинзависимая ее утилизация периферическими тканями резко возрастает соответственно увеличению секреции инсулина. Для удобства можно выделить как неизменную величину утилизации глюкозы не только ее потребление центральной нервной системой, а весь жизненно необходимый минимум ее потребления организмом M .

Тогда интенсивность дополнительной инсулинзависимой утилизации глюкозы совместно со слабой инсулиннезависимой ее утилизацией печенью и прочими тканями в соответствии с ранее

введенными обозначениями можно представить в виде:

$$\beta^{-} \cdot Es(y(t-\tau)) + \zeta \cdot Es(y(t-1)).$$

С учетом глюкозурии и необходимого минимума потребления глюкозы организмом получаем суммарную интенсивность процессов, понижающих уровень гликемии:

$$u_{c. \text{нон.}} = \beta^{-} \cdot Es(y(t-\tau)) + \zeta \cdot Es(y(t-1)) + \rho \cdot Es(g(t-1) - g^{*}) + M. \quad (5.6)$$

Как известно, организм человека болезненно переносит состояние гипогликемии и, следовательно, его энергоснабжение глюкозой при этом заметно снижается. Однако, согласно литературным данным [165], вплоть до глубокой гликемии в 30 мг% интенсивность потребления глюкозы организмом остается практически неизменной на уровне жизненно необходимого его минимума M .

Эндогенное производство глюкозы при этом повышается, как установлено ранее, на величину $\beta^{+} \cdot Es(-y(t-\tau))$. При этом оно составляет $M + \beta^{+} \cdot Es(-y(t-\tau))$. Суммарная интенсивность процессов повышения уровня гликемии с учетом эндогенного и экзогенного поступления глюкозы окончательно равна:

$$u_{c. \text{нов.}} = (1-\alpha) \cdot f(t) + \beta^{+} \cdot Es(-y(t-\tau)) + \begin{cases} M \cdot Es(1-\lambda \cdot y), & y \geq 0, \\ M, & y < 0. \end{cases} \quad (5.7)$$

Уравнение баланса, то есть уравнение динамики гликемии $dg/dt = u_{c. \text{нов.}} - u_{c. \text{нон.}}$ с учетом (5.6) и (5.7) приобретает теперь вид:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} = & (1-\alpha) \cdot f(t) - \beta^{-} \cdot Es(y(t-\tau)) + \beta^{+} \cdot Es(-y(t-\tau)) - \zeta \cdot Es(y(t-1)) - \\ & - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^{*}) + \begin{cases} M \cdot Es(1-\lambda \cdot y(t-1)) - M, & y \geq 0, \\ 0, & y < 0, \end{cases} \quad t \geq 0, \quad (5.8) \\ y(t) = \phi(t) = & 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned}$$

Без существенного ограничения общности при небольших отклонениях системы регуляции уровня гликемии от нормы можно считать, что величина $g(t) \leq 300 \text{ мг\%}$ или, что то же самое $y(t) \leq 1/\lambda = 220 \text{ мг\%}$. При этом последний член правой части уравнения (5.8) существенно упрощается при $y \geq 0$:

$$M \cdot Es(1 - \lambda \cdot y(t-1)) - M = M \cdot (1 - \lambda \cdot y(t-1)) - M = -\lambda \cdot M \cdot y(t-1),$$

что позволяет переписать уравнение (5.8) в более компактном виде:

$$\begin{aligned} dy/dt &= (1 - \alpha) \cdot f(t) - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \\ &- \zeta \cdot Es(y(t-1)) - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^*) - \lambda \cdot M \cdot Es(y(t-1)), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned}$$

Это уравнение можно еще более упростить, приведя подобные члены:

$$\begin{aligned} dy/dt &= (1 - \alpha) \cdot f(t) - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \\ &- (\zeta + \lambda \cdot M) \cdot Es(y(t-1)) - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^*), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned}$$

После введения обозначения $\mu = \zeta + \lambda \cdot M$ окончательно получаем:

$$\begin{aligned} dy/dt &= (1 - \alpha) \cdot f(t) - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \\ &- \mu \cdot Es(y(t-1)) - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^*), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \tag{5.9}$$

Сопоставление уравнений (5.5) и (5.9) позволяет определить физиологический смысл предпоследнего члена уравнения (5.5) $-\gamma \cdot Es(g(t-1) - g_{nop})$, равного $-\gamma \cdot Es(g(t-1) - g_{nop}) = -\zeta \cdot Es(y(t-1)) - \lambda \cdot M \cdot Es(y(t-1))$, причем $g_{nop} \equiv g_b$, $\gamma \equiv \mu$. Так что уравнение (5.5) можно теперь переписать в виде:

$$\begin{aligned}
dy/dt &= (1-\alpha) \cdot f(t) - \beta^- \cdot Es(y(t-\tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t-\tau)) - \\
&\quad - \gamma \cdot Es(y(t-1)) - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^*), \quad t \geq 0, \\
y(t) &= \phi(t), \quad -\tau \leq t < 0,
\end{aligned} \tag{5.10}$$

Предпоследний член его правой части соответствует суперпозиции инсулинзависимой безинерционной утилизации глюкозы, обусловленной превышением уровня гликемии над его базальным значением и замещению покрытия жизненно необходимого минимума потребления глюкозы из эндогенных запасов избыточной глюкозой. Следовательно, параметр γ дает интегральное представление об их суммарной интенсивности. Это означает невозможность дифференцировки и раздельной диагностики с помощью предложенной модели динамики гликемии нарушений в механизмах инсулинзависимой безинерционной утилизации глюкозы и перехода с эндогенного обеспечения минимальных глюкозных потребностей организма на их экзогенное снабжение.

5.2.3. Численный анализ и параметрическая идентификация математической модели динамики гликемии

Численный анализ моделей (5.3) – (5.5) проводился однотипно для всех этих моделей по формулам (4.12) – (4.18) на языке программирования Delphi-6 [58] и в системе для инженерных расчетов MatLab 6.5 [180]. Его результаты уже частично обсуждались в пунктах 4.4.3 и 4.4.4 работы.

Для проверки адекватности моделей (5.3) – (5.5) была проведена их идентификация по известным литературным клиническим данным ВТТГ четырех пациентов из работ [250, 272] и по справочным данным ВТТГ [99, 100, 102, 110]. При этом был использован программный модуль автоматизированной идентификации параметров модели, описанный в пункте 4.4.3 работы, где обсуждалось также адекватное воспроизведение моделью всей гликемической кривой ВТТГ.

Исследование влияния на форму гликемической кривой ВТТГ параметров α , β^- , γ , β^+ , τ модели динамики гликемии проводилось в сериях многочисленных числовых экспериментов с ней при

поочередном изменении одного из них в наиболее широко возможных для него пределах при фиксированных значениях остальных и построении семейства кривых по нему.

При их анализе был подтвержден сделанный ранее в подразделе 4.3 вывод о монотонном характере влияния на форму гликемической кривой ВТТГ каждого из этих параметров. Кроме того, оказалось, что каждый из них на каком-либо участке гликемической кривой является главным, определяющим, и может быть идентифицирован по клиническим данным пациента.

Так, значение параметра α отвечает за максимальный подъем посталиментарного уровня гликемии. Параметр γ определяет интенсивность последующего его понижения до момента излома кривой при $t = \tau$, параметр β^- – характеризует осцилляционный участок гликемической кривой при ее понижении, а параметр β^+ – описывает его же на участке повышения кривой. То есть в процессе численных экспериментов эмпирически установлено однозначное соответствие между численным набором значений параметров модели (5.5) и расчетной гликемической кривой ВТТГ, что позволяет использовать эти значения для диагностики состояния системы регуляции углеводного обмена обследуемого пациента.

5.3. Учет энтеральных факторов при математическом моделировании динамики гликемии в случае пероральной глюкозной нагрузки

5.3.1. Реконструкция вида функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента по гликемическим данным проведенных у него ПТТГ и ВТТГ

Как установлено ранее, при импульсном характере инъекции глюкозы при ВТТГ гликемическая кривая зависит лишь от введенной ее дозы, но не от формы функции $f_v(t)$ (Введение индекса v у функции $f(t)$ подчеркивает внутривенный характер поступления экзогенной глюкозы в кровь). Очевидно, что при длительном поступлении

экзогенной глюкозы, например, при инфузионном тесте толерантности к глюкозе, будет иметь значение уже и вид этой функции.

Поэтому при проведении идентификации модели динамики гликемии по клиническим данным этого теста с неизвестной функцией $f_v(t)$ в зависимости от предполагаемого ее гипотетического вида можно получить разные наборы идентифицированных значений ее параметров. Естественно, что объективно описывает состояние системы регуляции гликемии у пациента лишь один из них, тот который совпадает с результатами идентификации параметров этой модели по клиническим данным ВТТГ того же пациента. Определив его каким-либо образом заранее, по-видимому, можно решить обратную задачу – реконструкции вида функции $f_v(t)$ по гликемическим данным инфузионного теста. В принципе, это можно сделать подбором, например, поточечно, значений функции $f_v(t)$, так, чтобы индивидуализированная уже для этого пациента модель (с помощью ВТТГ) наилучшим образом воспроизводила также и данные проведенного у него инфузионного теста. В качестве критерия их близости можно использовать целевую функцию (2.5) с вектором параметров Z , координатами которого являются все поточечные значения искомой функции $f_v(t)$.

Очевидно, что такая трудоемкая процедура в случае инфузионного теста не имеет практического смысла. Однако это предложение представляет несомненный интерес для дальнейшего его применения в довольно близкой ситуации – реконструкции вида функции всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$ по гликемическим данным простого, массово проводимого в клинике ПТТГ, что может быть использовано в гастроэнтерологии для соответствующей диагностики.

Известно [254], что при стандартном ПТТГ в норме вся перорально принятая глюкоза (75 г или $D_p = 1500 \text{ мг\%}$ (Б.11)) практически мгновенно проходит в тонкий кишечник и в течение часа-полутора часов абсорбируется в кровь. Однако никаких способов количественно измерить функцию всасывания глюкозы до последнего времени не было. Гликемические данные ПТТГ, предлагавшегося для этой цели и отдельно для исследования гормональной системы регуляции уровня гликемии, сложным образом зависящие от обоих этих факторов, оказались непосредственно непригодны для оценки вклада, как первого,

так и второго из них [20, 99, 100, 102, 110, 165, 220]. Поэтому проведенное в работе определение по гликемическим данным пациента точного вида функции всасывания глюкозы у него, что представляет непосредственный интерес для гастроэнтерологии, является одновременно и необходимым промежуточным этапом получения диагностической информации о состоянии его нейрогормональной системы регуляции углеводного обмена.

Очевидно, что уравнения (5.3) – (5.5) моделей динамики гликемии инвариантны относительно происхождения экзогенной глюкозы: поступила ли она в кровь пероральным или внутривенным способом. Поэтому инвариантны относительно этого должны быть также и все параметры моделей, не связанные прямо с процессом экзогенного поступления глюкозы в кровь, то есть все, за исключением параметра α . Его значение, характеризует интенсивность секреции инсулина, которая, как известно [50], зависит от скорости поступления в кровь экзогенной глюкозы, а также и от гастроэнтерального гормона в случае пероральной глюкозной нагрузки. Поэтому в дальнейшем различные значения параметра α при внутривенном и при пероральном поступлении в кровь экзогенной глюкозы будем обозначать как α_v и α_p , соответственно. Их отношение:

$$r = \alpha_p / \alpha_v, \quad (5.11)$$

которое характеризует усиление секреции инсулина при поступлении глюкозы через кишечник, стимулируемое секрецией гастроэнтерального гормона, можно назвать показателем его влияния. К сожалению, какие-либо количественные физиологические данные об увеличении секреции инсулина благодаря действию гастроэнтерального гормона в литературе отсутствуют.

С учетом действия гастроэнтерального гормона в случае пероральной глюкозной нагрузки модели динамики гликемии (5.4), (5.5) принимают следующий вид:

$$\begin{aligned}
dy/dt &= (1 - \alpha_p) \cdot f_p(t) - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \\
&+ \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - q \cdot Es(g(t - 1) - g_p), \quad t \geq 0, \\
y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0.
\end{aligned} \tag{5.12}$$

$$\begin{aligned}
dy/dt &= (1 - \alpha_p) \cdot f_p(t) - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \\
&- \gamma \cdot Es(g(t - 1) - g_p) - \rho \cdot Es(g(t - 1) - g^*), \quad t \geq 0, \\
y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0.
\end{aligned} \tag{5.13}$$

Знание всего набора параметров модели (5.12) или (5.13) пациента, в принципе, позволяет поточно реконструировать вид функции всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$ аналогично тому, как это описано в случае инфузионного теста. Однако практически реализовать это предложение не представляется возможным из-за очень большой размерности соответствующей минимизационной задачи (порядка сотни параметров – поминутных значений функции $f_p(t)$) и ограниченных возможностей существующих методов минимизации и вычислительной техники.

Поэтому, для уменьшения числа характеристик функции всасывания, ее реконструкцию было решено проводить не поточно, а в заданном классе функций с небольшим числом параметров. В соответствии с физиологическими представлениями [254], подтверждаемыми результатами математического моделирования функции всасывания глюкозы, приведенными в подразделе 6.1 работы, ее допустимо аппроксимировать трапецевидным импульсом с экспоненциально убывающим задним фронтом:

$$f_p(t) = H \cdot \begin{cases} 0, & t < 0, \\ t/d, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < T, \\ e^{-m \cdot (t-T)}, & t \geq T, \end{cases} \tag{5.14}$$

где H, d, T, m – числовые параметры, подлежащие определению. При этом общее число параметров процесса минимизации целевой функции $\Phi_1(Z)$ (2.5) сокращается до пяти: $Z = (\alpha_p, H, d, T, m)$, что, в принципе, позволяет его эффективное проведение.

Однако, при этом существует еще одна проблема неоднозначности нахождения параметров функции $f_p(t)$ (5.14) в зависимости от значения параметра α_p или иначе от параметра r , которые также подлежат определению. Решить ее возможно, используя помимо минимизации целевой функции $\Phi_1(Z)$ (2.5) какое-либо дополнительное условие, связывающее эти параметры. В качестве него можно взять, например, выражение для полного количества глюкозы V , которое всосалось в кровь из кишечника. Действительно, при поточечном подборе значений функции всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$ для наилучшего согласования расчетной гликемической кривой модели (5.12) ((5.13)) с клиническими данными ПТТГ, по сути, подбираются значения функции:

$$\varphi(t) = (1 - \alpha_p) \cdot f_p(t). \quad (5.15)$$

Интегрирование выражения (5.15) по промежутку времени проведения всего ПТТГ (практически можно считать от 0 до ∞) приводит к результату: $S = (1 - \alpha_p) \cdot V$, где:

$$S = \int_0^{\infty} \varphi(t) \cdot dt, \quad V = \int_0^{\infty} f_p(t) \cdot dt,$$

откуда следует:

$$\alpha_p = 1 - S / V.$$

При этом величина S просто связана с параметрами функции (5.14) $f_p(t)$, а полное количество всосавшейся глюкозы V , представляющее самостоятельный интерес для гастроэнтерологии, должно быть определено каким-либо специальным способом. При нормальном всасывании, которое согласно физиологическим представлениям в норме происходит быстрее, чем за 2 часа [221], величина V совпадает с нормированной дозой глюкозной нагрузки

$D_p = 1500 \text{ мг\%}$ (Б.11). Поэтому в этом случае имеется возможность определения величин параметров α_p и r , следовательно, можно однозначно восстановить функцию всасывания глюкозы в кишечнике пациента по гликемическим данным его ПТТГ и ВТТГ.

При нарушениях всасывания в настоящее время нет никаких способов измерения количества всосавшейся глюкозы V , которое теперь меньшее полной глюкозной нагрузки D_p , следовательно, нельзя однозначно найти значения параметров α_p , r и восстановить вид функции $f_p(t)$.

Поэтому в этом случае за отсутствием других возможностей в первом приближении целесообразно принять предположение, что параметр влияния гастроэнтерального гормона r (5.11) имеет одно и то же значение для всех пациентов. При этом предлагаемый метод реконструкции вида функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента всегда может быть применен независимо от полноты ее всасывания.

Для нахождения величины параметра влияния гастроэнтерального гормона r и для определения вида функции всасывания глюкозы в норме необходимо было знать гликемические данные тестов (как ПТТГ, так и ВТТГ), проведенных у одного и того же здорового пациента. Насколько известно, такие совместные данные до сих пор не были получены ни для одного пациента, причем в Украине сейчас нет даже номинальной технической возможности для этого в связи отсутствием сложной дорогостоящей аппаратуры для проведения ВТТГ.

В таких условиях единственной возможностью продемонстрировать предлагаемый метод восстановления вида функции всасывания глюкозы у пациента по данным проведенных у него ПТТГ и ВТТГ было использование справочных данных этих тестов у гипотетического среднего здорового человека [99, 100, 102, 110], в соответствии с которыми построены кривые под номером 1 на рис. Б.2 и Б.3. При этом использованы значения основных параметров (4.19) модели динамики гликемии (5.13), полученные при ее индивидуализации к этому пациенту по его справочным гликемическим данным ВТТГ. В результате были получены значения четырех параметров функции всасывания, она сама, представленная на рис. 5.8, а также значения параметров α_p и r :

$$\begin{aligned} \bar{H}_{\text{норм}} &= 35,29 \text{ мг\%} \cdot \text{мин}^{-1}; \bar{d}_{\text{норм}} = 5 \text{ мин}; \bar{m}_{\text{норм}} = 0,10 \text{ мин}^{-1}; \\ \bar{T}_{\text{норм}} &= 35 \text{ мин}, \bar{\alpha}_p \text{ норм} = 0,94, \bar{r}_{\text{норм}} \approx 1,42. \end{aligned} \quad (5.16)$$

Полученную компьютерным модельным методом реконструкции функцию всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$ можно рассматривать как ее "клинические" данные в норме, найденные косвенным способом.

Успешное проведение минимизации значения целевой функции $\Phi_1(Z)$ (2.5) с вектором $Z = (\alpha_p, H, d, T, m)$ при реконструкции вида функции всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$ по гликемическим данным ПТТГ и ВТТГ подтверждает, что эта функция в норме действительно близка к трапеции (5.14) с максимальным значением интенсивности, равным:

$$f_{p \max N} = 35,29 \text{ мг\%} \cdot \text{мин}^{-1}. \quad (5.17)$$

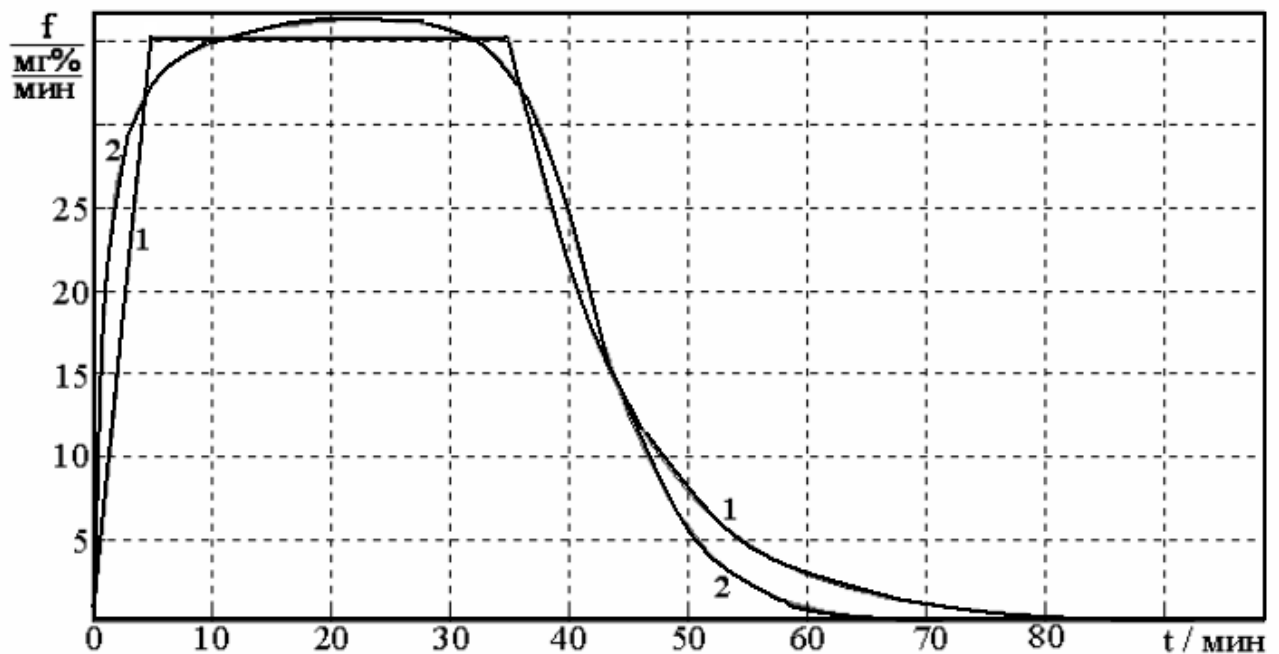


Рис. 5.8. Функция всасывания глюкозы в кишечнике, полученная:
1 – реконструкцией по справочным клиническим данным ПТТГ и ВТТГ; 2 – при расчетах по формуле (6.12)

При этом в соответствии с физиологическими представлениями почти вся стандартная глюкозная нагрузка ПТТГ в норме всасывается в кишечнике в кровь за один час, а полностью – в течение полутора часов.

Формально введенным параметрам H , d , T , m функции всасывания (5.14) можно придать определенный физиологический смысл:

d – это время переходного процесса окончательного заполнения кишечного тракта раствором глюкозы (вернее, начального участка тонкой кишки, где в основном происходит ее всасывание) и достижения интенсивностью ее всасывания в кровь максимально возможного значения, равного H ;

T – момент времени, зависящий от дозы D_p перорально принятой глюкозы, начиная с которого интенсивность ее всасывания в кровь определяется невозполнимым остаточным ее количеством на участке всасывания. В течение от момента времени d до момента T кишечный тракт полностью заполнен раствором глюкозы, и она всасывается в кровь с постоянной предельной интенсивностью H .

Таким образом, в предположении неизменного, вычисленного в работе (5.16) значения параметра влияния на динамику гликемии гастроэнтерального фактора r (5.11), появилась возможность реконструкции вида функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента по гликемическим данным проведенных у него ПТТГ и ВТТГ независимо от полноты ее всасывания, то есть возможность исследования мальабсорбции. Этот способ требует проведения технически сложного и небезопасного для здоровья пациента ВТТГ. Для устранения необходимости его проведения целесообразно предположить, что диагностика мальабсорбции проводится у пациента с заведомо нормальной работой нейрогормональной системы регуляции уровня гликемии. В этом предположении можно считать, что значения основных параметров индивидуализированной для него модели динамики гликемии имеют вид (4.20). Недостающее значение параметра α_p находится по формулам (5.11), (5.16). В остальном процедура реконструкции функции $f_p(t)$ не отличается от предыдущего.

Объединяя модели динамики гликемии (5.4), (5.5) и (5.12), (5.13), их можно записать для случая произвольной глюкозной нагрузки в виде:

$$\begin{aligned}
dy/dt &= (1 - \alpha_v) \cdot f_v(t) + (1 - r \cdot \alpha_v) \cdot f_p(t) - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \\
&+ \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - q \cdot Es(g(t - 1) - g_p), \quad t \geq 0, \\
y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0.
\end{aligned} \tag{5.18}$$

$$\begin{aligned}
dy/dt &= (1 - \alpha_v) \cdot f_v(t) + (1 - r \cdot \alpha_v) \cdot f_p(t) - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \\
&+ \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \gamma \cdot Es(y(t - 1)) - \rho \cdot Es(g(t - 1) - g^*), \quad t \geq 0, \\
y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0,
\end{aligned} \tag{5.19}$$

где параметр α_v определяет максимум посталиментарного подъема уровня гликемии при ВТТГ, $r = 1,42$, $g_p \approx g_b$.

Здесь $f_v(t)$, $f_p(t)$ – функция интенсивности поступления в кровь экзогенной глюкозы в случае внутривенного и перорального ее введения соответственно. При стандартных ВТТГ и ПТТГ они определяются формулами (5.2) и (5.14), (5.16). При небольшом изменении в формуле (5.14) обе эти модели можно использовать в случае повторной пероральной глюкозной нагрузки, применяемой в диагностике СД2 [102], а также в случае пероральной нагрузки в виде смешанной пищи при обычном питании. При этом модели (5.18), (5.19) позволяют воспроизвести суточный и многосуточные гликемические профили пациента, которые используются при контроле инсулинотерапии. В частности, модель (5.13) воспроизводит график суточного гликемического профиля в норме (рис. Б.1, кривая 1) при значениях основных ее параметров:

$$\begin{aligned}
g_b &= 80 \text{ мг\%}, \alpha_p = 0,940, \beta^- = 0,010 \text{ мин}^{-1}, \beta^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}, \\
\gamma &= 0,020 \text{ мин}^{-1}, \rho = 0,040 \text{ мин}^{-1}, \tau = 36 \text{ мин}
\end{aligned} \tag{5.20}$$

и функции $f_p(t)$, определяемой формулой (5.14) при:

$$d = 5 \text{ мин}, t = 0.1 \text{ мин}^{-1}, T = 35 \text{ мин}, \tag{5.21}$$

$$H = 26,10 \text{ мг\%} \cdot \text{мин}^{-1} \text{ (для завтрака в 8 часов)}, \tag{5.22}$$

$$H = 28,71 \text{ мг\%} \cdot \text{мин}^{-1} \text{ (для обеда в 14 часов)}, \tag{5.23}$$

$$H = 31,32 \text{ мг\%} \cdot \text{мин}^{-1} \text{ (для ужина в 20 часов)}. \quad (5.24)$$

Полученные в этом подразделе модели динамики гликемии достаточно простые и допускают проведение их эффективной индивидуализации по клиническим данным. Поэтому их можно использовать для построения компьютерной биотехнической системы комплексной диагностики СД2 и мальабсорбции по гликемическим данным ПТТГ и ВТТГ обследуемого пациента. При нормальном всасывании глюкозы в кишечнике пациента эти модели позволяют проведение диагностики СД2 только с помощью простого широко доступного ПТТГ. Аналогично, при нормальном функционировании эндокринной системы пациента для диагностики мальабсорбции достаточно компьютерной обработки только гликемических данных его ПТТГ.

5.3.2. Параметрическая идентификация математической модели динамики гликемии по клиническим данным ПТТГ

Для идентификации модели динамики гликемии при пероральной глюкозной нагрузке были использованы справочные усредненные данные ПТТГ в норме [99, 100, 102, 110], подробные данные ПТТГ, приведенные в литературе [270], а также клинические гликемические данные ПТТГ, полученные в клинике Института эндокринной патологии АМН Украины.

При идентификации модели (5.13) с функцией всасывания $f_p(t)$ (5.14), (5.16) по справочным усредненным данным ПТТГ здорового человека, в соответствии с которыми построена гликемическая кривая на рис. Б.2 (кривая 1), были получены "нормальные" значения (5.20) основных координат вектора параметров модели $\bar{Z}_{\text{норм}}$.

Была проведена также идентификация значений параметров модели (5.13), (5.14), (5.16), используя подробные гликемические данные ПТТГ конкретного пациента из 22 измерений в течение 300 минут, приведенные в статье [270] (рис. 5.9). Сначала индивидуализация модели была выполнена по всем этим клиническим данным, изображенных символами • и *. При этом были получены такие значения координат вектора параметров модели $(Z)_{22}$ и целевой функции $\Phi_1(Z)$ (2.5):

$$\begin{aligned}
 (\bar{\alpha})_{22} &= 0,945, (\bar{\beta}^-)_{22} = 0,0102 \text{ мин}^{-1}, (\bar{\gamma})_{22} = 0,0022 \text{ мин}^{-1}, \\
 (\bar{\beta}^+)_{22} &= 0,0030 \text{ мин}^{-1}, (\bar{\tau})_{22} = 70 \text{ мин}, \Phi_1((\bar{Z})_{22}) = 0,0258 = 2,58 \%,
 \end{aligned}
 \quad (5.25)$$

а также построена соответствующая расчетная кривая 1 на рис. 5.9.

Как следует из этого рисунка и из значения параметра $\Phi_1((\bar{Z})_{22})$ невязки расчетной кривой и экспериментальных данных ПТТГ, измеренных с погрешностью, достигающей 5 %, из выполнения всех сформулированные в пункте 2.1.4 работы качественных критериев адекватности, модель (5.13) при значениях ее параметров (5.25) адекватно воспроизводит клинические данные, по которым она настроена.

Затем идентификация модели (5.13) была проведена по выборке 6 данных из всего набора тех же 22 данных, изображенных символом •: натошак, через полчаса, час, два, три и пять часов после приема глюкозной нагрузки. При этом были получены следующие результаты:

$$\begin{aligned}
 (\bar{\alpha}^*)_6 &= 0,945, (\bar{\beta}^{-*})_6 = 0,0097 \text{ мин}^{-1}, (\bar{\gamma}^*)_6 = 0,0029 \text{ мин}^{-1}, \\
 (\bar{\beta}^{+*})_6 &= 0,0005 \text{ мин}^{-1}, (\bar{\tau}^*)_6 = 70 \text{ мин}, \Phi_1((\bar{Z}^*)_6) = 0,0271 = 2,71 \%
 \end{aligned}
 \quad (5.26)$$

и построена расчетная кривая 2 на рис. 5.9.

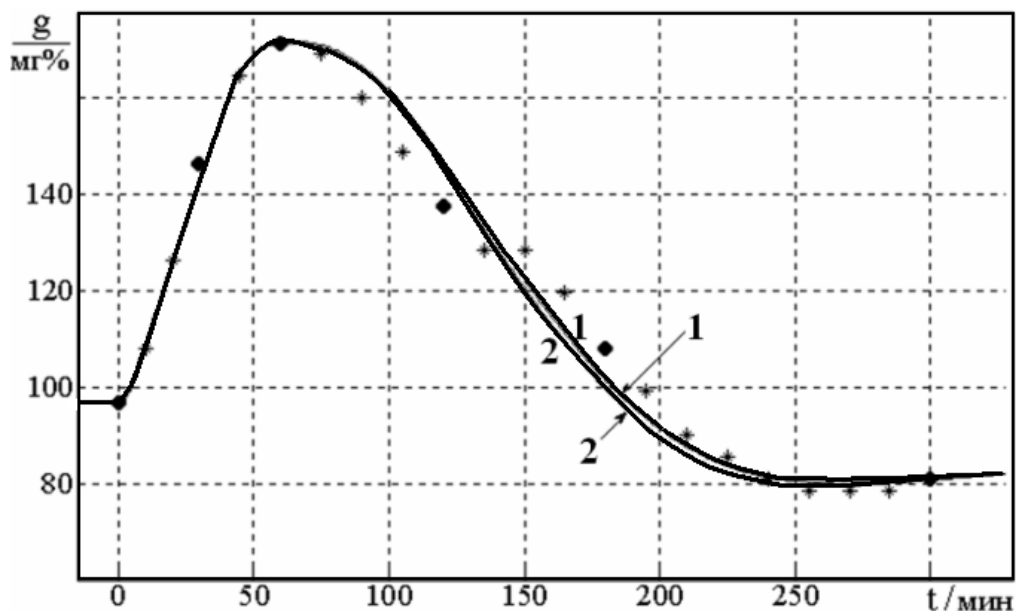


Рис. 5.9. Сопоставление с клиническими данными ПТТГ из работы [270] расчетных гликемических кривых ПТТГ модели (5.13)

Очевидно, что расчетные гликемические кривые модели динамики гликемии (5.13) при ее идентификации по всему набору клинических данных и по взятой выборке 6 из них практически совпадают между собой, так же как и соответствующие значения идентифицированных параметров $(\bar{Z})_{22}$, $(\bar{Z}^*)_6$, а также и значения параметров $\Phi_1((\bar{Z})_{22})$, $\Phi_1((\bar{Z}^*)_6)$ невязки расчетных кривых и экспериментальных данных.

Была проведена также идентификация модели (5.13), (5.14), (5.16) по клиническим данным ПТТГ 200 пациентов, частично приведенным в Приложении В, полученным в клинике Института эндокринной патологии АМН Украины (две группы численностью по 100 пациентов с экспертным диагнозом НОРМА и НТГ).

На рис. 5.10, где представлены типичные клинические гликемические данные и соответствующие им модельные кривые ПТТГ первых двух пациентов из этих двух групп, очевидна достаточно хорошая степень эффективности проведенной процедуры идентификации модели динамики гликемии.

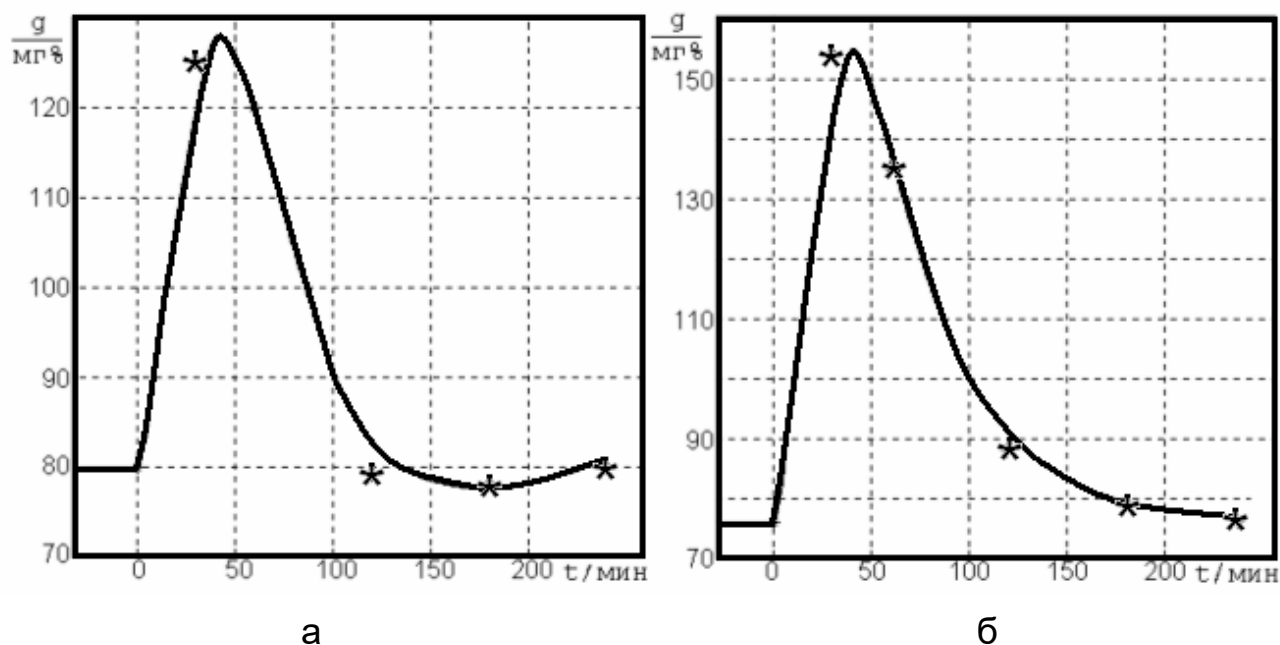


Рис. 5.10. Типичные гликемические данные ПТТГ двух пациентов и полученные по ним при идентификации параметров модели динамики гликемии (5.13) соответствующие им расчетные гликемические кривые: а) НОРМА, б) НТГ

Однако при этом следует заметить, что если ранее, при модельной обработке экспериментальных данных ВТТГ, измеренных с точностью 2 %, значение параметра $k = \Phi_1(\bar{Z})$ степени невязки расчетных и экспериментальных данных находилось в пределах 0,6 %, теперь при идентификации модели динамики гликемии по экспериментальным данным ПТТГ из работы [270], измеренным с погрешностью 5 %, он имеет значение (5.25) в четыре с лишним раза большее значение: 2,58 %, а в случае данных ПТТГ из клиники Института эндокринной патологии АМН Украины – в среднем 2,23 % (отдельно 2,04 % для НОРМЫ и 2,42 % для НТГ), в одном частном случае превосходя даже 10 %.

Причина этого существенного различия в значениях параметра невязки воспроизведения одной и той же моделью разных экспериментальных данных обусловлена, по-видимому, случайными факторами в связи с очень малым числом пациентов, обследованных с помощью ВТТГ и ПТТГ в работах [250, 270, 272]. Действительно, среди 200 значений параметра $k = \Phi_1(\bar{Z})$ при обработке данных из клиники Института эндокринной патологии АМН Украины встречаются, хотя и очень редко, значения не выше, чем, полученные при обработке данных ВТТГ 4 пациентов. Кроме того, наблюдаемое ухудшение качества идентификации значений параметров модели по гликемическим данным в случае ПТТГ может быть связано также с известной повышенной погрешностью измерений гликемии при этом, что отмечено в пункте Б.3.1 Приложения работы.

5.3.3. Численные исследования математической модели динамики гликемии при проведении ПТТГ

Для лучшего понимания смысла параметров модели динамики гликемии (5.13), частного случая модели (5.19) при пероральной нагрузке, с ней по аналогии со случаем ВТТГ было проведено несколько серий численных модельных экспериментов. В каждой из этих серий

один из основных параметров модели α_p , τ , β^- , γ , β^+ или параметров d , H , m и T функции всасывания $f_p(t)$ (5.14) изменялся в наиболее широких пределах, которые формально возможны для него, не обязательно соответствующих физиологически наблюдаемым в живом организме, при фиксированных нормальных значениях (5.16), (5.20) остальных параметров. С учетом физиологической адекватности модели, выясненной в предыдущем пункте, такие эксперименты позволили проанализировать патологические состояния системы регуляции углеводного обмена в организме человека, ранее вовсе недоступные для исследования.

Сначала при постоянных нормальных значениях основных параметров модели была выяснена зависимость вида гликемических кривых от поочередного изменения каждого из параметров функции всасывания $f_p(t)$. В связи с формальным характером этой функции здесь целесообразно было ограничиться лишь случаем стандартного ПТТГ с неизменной нагрузкой, оставив исследование зависимости величины подъема гликемической кривой от увеличения дозы пероральной нагрузки до следующего раздела на основе модели всасывания глюкозы в кишечнике.

Затем, при нормальной функции всасывания исследовалось влияние на динамику гликемии каждого из основных параметров модели. Как оказалось, их физиологический смысл при пероральной глюкозной нагрузке, характер их влияния на гликемическую кривую в основном сохранились, то есть остались те же, что и в однородном случае и при ВТТГ.

В частности, базальный уровень гликемии g_b как и раньше вертикально смещает всю гликемическую кривую целиком. Остался также монотонным характер влияния каждого из параметров на форму гликемической кривой, хотя теперь его направление может изменяться на противоположное на разных временных интервалах. Сохранилось и глобальное влияние параметра $\alpha = \alpha_p$ на вид гликемической кривой. Так же как и ранее, уменьшение его значения от 1 до 0 повышает подъем гликемической кривой. Однако теперь его величина при $\alpha_p = 0$

более чем в 6 раз превосходит его же уровень в норме против аналогичного удвоения в случае ВТТГ.

Не изменилось влияние и параметра β^+ на гликемическую кривую: он определяет участки подъема кривой при ее осцилляциях. Так же, как и при ВТТГ, нормальный осцилляционный характер гликемической кривой вырождается в аperiodический при уменьшении до нуля значения параметра γ , прямо не связанного с описанием осцилляций.

Сохранилась независимость моментов пересечения гликемической кривой уровня базального значения от величины параметра α_p . Но теперь это наблюдается на 110 и 190 минутах против 80 и 160 – при ВТТГ. Представляет интерес одинаковое временное смещение моментов первого и второго пересечений базального уровня при переходе от ВТТГ к ПТТГ на 30 минут с сохранением интервала между ними в 80 минут. С другой стороны, еще раз подтверждается обнаруженное в случае ВТТГ свойство: даже при полном отсутствии канала саморегуляции уровня гликемии по скорости поступления экзогенной глюкозы ($\alpha_p = 0$) и чрезмерной постпрандиальной гипергликемии нормальное функционирование остальных каналов регуляции все же обеспечивает нормальное значение гликемии через 2 часа после нагрузки и наличие гипогликемической фазы.

Однако при пероральной нагрузке глобальное влияние на вид гликемической имеет уже не только параметр α , но также и параметры γ и τ . Поэтому характер гликемических кривых, их зависимостей от параметров модели динамики гликемии в случае ПТТГ является более сложным, чем при внутривенной нагрузке. Теперь отсутствует ранее отмеченное при ВТТГ однозначное соответствие между расчетной гликемической кривой и набором значений основных параметров модели, которые имеют физиологический смысл и естественны для проведения диагностики СД2. Это связано с энтеральными помехами в продолжение практически всего теста, которые затрудняют выяснение смысла и свойств параметров модели динамики гликемии, а также использование его данных в диагностике СД2.

Отмеченную непосредственную непригодность гликемических данных ПТТГ для объективной диагностики СД2 эмпирически уже давно обнаружили эндокринологи, в связи с чем в рекомендациях ВОЗ [104,

165, 187, 251, 256] его постепенно редуцировали, то есть по сути констатировали его определенную несостоятельность. Очевидно, что устранить неоднозначность анализа гликемических данных ПТТГ и построить на его основе эффективную диагностику СД2 возможно лишь при выяснении вклада в них функции всасывания.

5.4. Математическое моделирование гипогликемического эффекта поступления в кровь экзогенного инсулина

5.4.1. Учет в математической модели динамики гликемии влияния поступления в кровь экзогенного инсулина путем внутривенной инъекции

Известно, что больные с СД1 и тяжелой формой СД2, с абсолютной нехваткой секреции эндогенного инсулина, не могут существовать без его регулярного экзогенного введения. За последние почти 90 лет использования инсулина в клинической практике его свойства были хорошо изучены эмпирически. В частности, известно, что он может всасываться в русло крови через стенки сосудов, однако при пероральном введении разрушается в кишечнике. Поэтому в настоящее время инсулинотерапия проводится либо путем внутривенных инъекций инсулина, либо его подкожными (внутримышечными) инъекциями с созданием инсулинового депо, из которого инсулин затем постепенно рассасывается в кровь.

Элементы расчета, применяемые в настоящее время эндокринологами при разработке режимов инсулинотерапии, опираются на два эмпирически установленных правила – закона.

Первое из них имеет локально-временной, мгновенный характер: для того, чтобы понизить уровень гликемии на некоторую величину Δg , следует дополнительно ввести в кровь соответствующее количество экзогенного инсулина Δi (1 Ед инсулина, введенная подкожно, способствует утилизации от 2 до 5 г глюкозы, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [21]). Таким образом, величины Δg и Δi пропорциональны:

$$\Delta g = -\lambda \cdot \Delta i \quad (5.27)$$

или, что, то же самое (при делении равенства (5.27) на время действия Δt и при переходе к пределу $\Delta t \rightarrow 0$), интенсивность инсулинозависимой утилизации глюкозы, обусловленной экзогенным инсулином, пропорциональна скорости его поступления в кровь:

$$(d g / d t)_{ин. зав.} = -\lambda \cdot (d i / d t)_{пост.}, \quad (5.28)$$

где коэффициент пропорциональности $\lambda > 0$ характеризует эффективность гипогликемического действия инсулина, знак минус соответствует элиминации глюкозы при введении инсулина.

При СД2, который состоит в инсулинорезистентности тканей (их невосприимчивости к инсулину) значение параметра λ у пациента снижается. Очевидно, что далеко не вся доза подкожной (внутримышечной) инъекции инсулина, в результате которой образуется его местное депо, попадает непосредственно в кровь в активном состоянии и участвует в регуляции гипергликемии. Эту "потерю" инсулина целесообразно учесть дополнительным множителем ψ у параметра его эффективности λ в выражении (5.28), который можно назвать коэффициентом его использования, так что $0 \leq \psi \leq 1$. Удобно также ввести две величины эффективности действия инсулина: λ – при его внутривенном непосредственном введении в кровь и λ_d – при его подкожной (внутримышечной) инъекции и рассасывании из депо. При этом очевидны соотношения:

$$\lambda_d = \psi \cdot \lambda \quad \text{и} \quad \lambda_d \leq \lambda. \quad (5.29)$$

Сформулированное ранее правило инсулинотерапии относится к подкожной инъекции. Поэтому из него следует возможная величина параметра λ_d :

$$\lambda_d = (2-5) \cdot 10^{-3} \text{ мг / мкЕд}, \quad (5.30)$$

причем глюкоза измеряется в мг, а инсулин в мкЕд (1 Ед инсулина равна 0,04 мг) с нормировкой на 100 мл крови, то есть в мг% и в мкЕд% соответственно.

Второе эмпирическое правило, сформулированное П. Форшем [21], дает оценку суточной дозы инсулина в 3 – 4 Ед, необходимой для постоянного поддержания сниженной на 5 мг% патологической базальной гипергликемии. Согласно этому правилу снижение уровня гликемии в течение суток на каждый 1 мг% требует равномерно вводимой суточной дозы инъекции инсулина в 0,6 – 0,8 Ед. Соответственно, для суточного снижения уровня гликемии на $(\Delta g)_{\text{сут}}$ мг% необходима доза инсулина в $(\Delta i)_{\text{сут}}$ Ед, величина которой определяется формулой:

$$(\Delta i)_{\text{сут}} = -k \cdot (\Delta g)_{\text{сут}}, \quad (5.31)$$

где

$$k = (0,6 - 0,8) \text{ Ед} / \text{мг}\%. \quad (5.32)$$

Однако оба эти статистически установленные правила, не учитывающие индивидуальные особенности организма пациента, лишь помогают, но не исключают многосуточные эмпирические пробы подбора режима инсулинотерапии, проводимые в настоящее время на нем самом.

Как ни странно, эти широко представленные в эндокринологической литературе эмпирические правила расчета гипогликемического эффекта внутривенной инъекции инсулина оказались не известны автору первой математической модели углеводного обмена В. Болье [246] и не были учтены им при построении его модели. Вместо этого В. Болье гипотетически предположил, что гипогликемическим эффектом обладает значение уровня инсулина в крови. Еще более удивительным, что можно объяснить лишь полной оторванностью до последнего времени данного научного теоретического направления от клинической практики, является то, что это заблуждение в течение последующих 50 лет не было замечено и не было исправлено в многочисленных более поздних математических моделях углеводного обмена, разработанных на основе модели В. Болье.

При модификации предложенных ранее моделей динамики гликемии (5.12), (5.13) на случай многосуточного поступления экзогенной глюкозы в кровь в результате переваривания пищи и внутривенного введения экзогенного инсулина они принимают следующий вид:

$$\begin{aligned} dy/dt = & (1-\alpha) \cdot f(t) - \lambda \cdot \varphi(t) - \beta^- \cdot Es(y(t-\tau)) + \\ & + \beta^+ \cdot Es(-y(t-\tau)) - q \cdot Es(g(t-1) - g_p), \quad t \geq 0, \quad (5.33) \\ y(t) = & \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} dy/dt = & (1-\alpha) \cdot f(t) - \lambda \cdot \varphi(t) - \beta^- \cdot Es(y(t-\tau)) + \\ & + \beta^+ \cdot Es(-y(t-\tau)) - \gamma \cdot Es(y(t-1)) - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^*), \quad t \geq 0, \quad (5.34) \\ y(t) = & \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0; \end{aligned}$$

где функция $f(t)$ определяется по формулам (5.14), (5.21)-(5.24), $\varphi(t)$ – по формуле, аналогичной формуле (5.2):

$$\varphi(t) \equiv \varphi_v(t) = \begin{cases} 0, & t < 0, \\ Q_v/T, & 0 \leq t \leq T, \\ 0, & t > T, \end{cases} \quad (5.35)$$

где индекс v означает "внутривенно"; Q_v – нормированная на 100 мл крови доза внутривенной инъекции инсулина; T – время ее введения, составляющее несколько секунд.

С математической точки зрения эта модель представляет собой дифференциальное уравнение 1-го порядка с запаздывающим аргументом и принципиально не отличается рассмотренных ранее моделей (2.32), (5.13). Поэтому к ней могут быть применены те же методы анализа, основанные на формулах (4.12) – (4.18), полученных в подразделе 4.2.

Численные эксперименты по инсулинотерапии СД, проведенные на моделях динамики гликемии (5.33), (5.34), показали, что на них можно эффективно имитировать реальные терапевтические процедуры с инсулином.

5.4.2. Математическое моделирование влияния на динамику гликемии поступления в кровь экзогенного инсулина путем подкожной (внутримышечной) инъекции и его рассасывания из депо

В настоящее время основные методы инсулинотерапии основаны на быстрой (в течение 1 – 2 секунд) подкожной либо внутримышечной инъекции инсулина с образованием его депо, из которого затем происходит постепенное его рассасывание с поступлением в кровь. Очевидно, что в этом случае полностью сохраняется полученное ранее уравнение динамики гликемии (5.33), (5.34), за исключением вида функции $\varphi(t)$ интенсивности поступления в кровь экзогенного инсулина, который теперь необходимо найти, и замены параметра λ (5.28) на λ_d (5.30).

Обычно инсулин вводят с помощью традиционного шприца или специального инъекционного "пистолета" в ткани плеча или подкожно в область живота каждый раз в новом месте во избежание местных осложнений. Из физиологических соображений следует, что из полученного при инъекции депо инсулин рассасывается и поступает в кровь многими путями, учесть и математически описать которые просто не представляется возможным. Поэтому в данном случае, по-видимому, вместо попыток аналитического математического описания детализированного рассасывания инсулина из его депо и его поступления в кровь целесообразно ограничиться построением соответствующей феноменологической модели, используя накопленные многочисленные клинические сведения об этом.

В настоящее время в медицине применяется уже много видов инсулина, как животного, так и искусственного происхождения [16, 21, 77, 111, 180]. Помимо видовой принадлежности сырья, степени очистки, фирмы производства инсулины различаются также по скорости и длительности действия (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Классификация существующих инсулинов по скорости и длительности действия

	Начало	Максимальный	Полная
--	--------	--------------	--------

Вид инсулина	действия через	эффект действия через	длительность действия в течение
Короткого действия	20 – 30 мин	1 – 3 часа	6 – 7 часов
Среднего действия	1 – 1,5 часа	5 – 7 часов	10 – 12 часов
Длительного действия	6 – 8 часов	12 – 18 часов	до 30 часов

В зависимости от многих факторов, важнейшими из которых являются: конкретный тип используемого инсулина, его концентрация, форма инъекции (подкожная, внутримышечная), область инъекции, температура этой области, толщина подкожного жирового слоя, время суток, эти средние данные могут изменяться как в большую, так и в меньшую сторону [21, 77].

В остальном все инсулины считают по сути идентичными, в том числе и эндогенному человеческому инсулину, установив единицу их измерения не по эффекту действия, а по массе: 1 Ед инсулина равна 0,04 мг его. Хотя известны существенные отличия в химическом строении различных инсулинов и, очевидно, должны быть значительные различия в их мгновенной эффективности действия по снижению уровня глюкозы в крови, до сих пор этому если и придается значение, то лишь на качественном уровне. При этом доза комбинированной инъекции смеси инсулинов вычисляется как простая сумма доз каждого из них, хотя, возможно, это сложение должно производиться с разными весовыми коэффициентами, существенно отличными от единицы.

Как ранее было показано (5.28), гипогликемическое действие инсулина пропорционально скорости его поступления в кровь. Поэтому по приведенным в табл. 5.1 эмпирически установленным данным можно судить об интенсивности инфузии в кровь экзогенного инсулина при его рассасывании из депо. При описании эффекта действия всех трех видов инсулина (табл. 5.1) можно выделить три временные интервала. На первом из них происходит возрастание скорости инфузии инсулина от нуля до некоторого максимального значения. В первом приближении можно считать, что этот рост происходит линейным образом. На следующем временном интервале скорость поступления инсулина в кровь поддерживается практически неизменной. На последнем временном интервале интенсивность инфузии инсулина в кровь

постепенно уменьшается до нуля. По-видимому, это убывание является экспоненциальным, что типично для всех переходных процессов. Перевод этих представлений на язык аналитических формул в предположении поступления в кровь всей дозы инсулина при его рассасывании из депо (его потери при этом будут учтены изменением значения параметра чувствительности к нему λ на λ_d в уравнениях, подобных (5.33), (5.34),) дает следующий вид функции $\varphi(t)$ рассасывания инсулина и его инфузии в кровь:

$$\varphi(t) \equiv \varphi_d(t) = \frac{Q_d}{G + \kappa/2 + 1/\mu} \cdot \begin{cases} 0, & t < 0, \\ t/\kappa, & 0 \leq t < \kappa, \\ 1, & \kappa \leq t < \kappa + G, \\ e^{-\mu \cdot (t - \kappa - G)}, & t \geq \kappa + G, \end{cases} \quad (5.36)$$

где индекс d означает депо;

Q_d – доза инъекции инсулина в депо, нормированная на 100 мл крови;

κ и G – временные промежутки роста и постоянства гипогликемического эффекта инъекции;

μ – параметр экспоненциального снижения эффекта инъекции.

Значения этих параметров κ , G и μ для каждого конкретного инсулина и области его инъекции можно получить на основе справочных данных [16, 21, 77, 111, 180].

Построенные в пятом разделе работы модели динамики гликемии (5.12), (5.13), практически одинаково хорошо описывают динамику гликемии при проведении ВТТГ. Позже, после выяснения нормального вида функции всасывания глюкозы в кишечнике (5.14), (5.16) и определения степени влияния гастроэнтерального гормона на усиление секреции инсулина и обусловленной ею утилизации глюкозы, эти модели были обобщены для случая произвольной глюкозной нагрузки и поступления глюкозы с пищей (5.18), (5.19). Затем обе эти модели были дополнены возможностью внутривенного введения экзогенного инсулина (5.33), (5.34) и выяснено как они изменятся в случае рассасывания инсулина из подкожного (внутримышечного) депо. Теперь модели динамики гликемии в общем случае произвольного характера

входных переменных и параметра ψ (5.29) потери инсулина при подкожной (внутримышечной) инъекции принимают окончательный вид:

$$\begin{aligned} dy/dt = & (1 - \alpha_v) \cdot f_v(t) + (1 - r \cdot \alpha_v) \cdot f_p(t) - \lambda \cdot \varphi_v(t) - \lambda \cdot \psi \cdot \varphi_d(t) - \\ & - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - q \cdot Es(g(t - 1) - g_p), \quad t \geq 0, \quad (5.37) \\ y(t) = \phi(t) = & 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} dy/dt = & (1 - \alpha_v) \cdot f_v(t) + (1 - r \cdot \alpha_v) \cdot f_p(t) - \lambda \cdot \varphi_v(t) - \lambda \cdot \psi \cdot \varphi_d(t) - \\ & - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \gamma \cdot Es(y(t - 1)) - \\ & - \rho \cdot Es(g(t - 1) - g^*), \quad t \geq 0, \quad (5.38) \\ y(t) = \phi(t) = & 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned}$$

В этих моделях параметр α_v определяет максимум посталиментарного подъема уровня гликемии при ВТТГ, $r=1,42$, $g_p \approx g_b$; функции поступления в кровь экзогенной глюкозы $f_v(t)$ и $f_p(t)$ определяются формулами (5.2) и (5.14) совместно с (5.16), экзогенного инсулина $\varphi_v(t)$ и $\varphi_d(t)$ – формулами (5.35), (5.36).

5.5. Выводы по пятому разделу

Основные результаты пятого раздела могут быть сформулированы в виде следующих выводов:

1. Получена математическая модель динамики уровня гликемии, описывающая его гомеостатическое свойство самосохранения, в виде дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом, которое адекватно воспроизводит его временную зависимость при любых глюкозных и инсулиновых возмущениях.

2. При внутривенной глюкозной нагрузке каждый из параметров модели динамики гликемии на каком-либо участке расчетной гликемической кривой является главным, определяющим, причем влияние его изменения на ее форму носит монотонный характер.

3. Между значениями параметров математической модели динамики гликемии и расчетной гликемической кривой при внутривенной

нагрузке существует взаимно однозначное соответствие. Это обеспечивает возможность проведения эффективной идентификации ее параметров, которые имеют конкретный физиологический смысл и могут быть использованы для диагностики СД.

4. На основе модельной компьютерной обработки гликемических данных перорального теста толерантности к глюкозе впервые удалось провести селекцию вкладов в их значения гормональных и энтеральных факторов. Это дало возможность проведения ранней диагностики как одних, так и других соответствующих патологий по гликемическим клиническим данным.

5. Предложен метод реконструкции вида функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента по клиническим данным проведенных у него перорального и внутривенного тестов. В настоящее время он является единственным количественным косвенным способом соответствующего физиологического измерения.

6. На основе математической модели динамики гликемии впервые построена физиологически адекватная математическая модель процедур внутривенной и традиционной подкожной инсулинотерапии.

Раздел 6. Обобщение математической модели динамики гликемии при углублении ее структуризации

Как уже было отмечено ранее, построение математических моделей динамики гликемии (5.37), (5.38), завершенное в пятом разделе работы, с научной и с методологической точки зрения является не самоцелью, а лишь промежуточным этапом в математическом моделировании процессов углеводного обмена. Все более точное и физиологически более адекватное их математическое описание представляет большой познавательный научный интерес, так как оно является, несомненно, наиболее эффективным средством логического осмысления множества накопившихся клинических и экспериментальных данных, а также концептуальных представлений об этом. Вместе с тем необходимость в дальнейшем углублении уровня структуризации математического описания процессов углеводного обмена обусловлена также чисто прикладными аспектами применения разработанных моделей для повышения качества диагностики и терапии соответствующих заболеваний с помощью автоматизированных биотехнических систем.

Действительно, модель (5.38) превосходит все построенные ранее математические модели по степени физиологической адекватности описания динамики гликемии при произвольном характере глюкозной и инсулиновой нагрузок. Однако для разрешения некоторых теоретических и практических вопросов эта модель оказалась недостаточной, что обусловлено ее интегральным характером описания с предельно минимальным числом переменных состояния. В частности, эта модель в связи с формально-феноменологическим описанием функции всасывания глюкозы в кишечнике позволяет лишь констатировать наличие ее нарушений без объяснения вызвавших их первопричин. Кроме того, интегрально описывая инсулинзависимую утилизацию глюкозы, опосредовано через ее собственное значение, модель динамики гликемии не позволяет диагностически дифференцировать патологии, связанные с недостаточной секрецией инсулина поджелудочной железой и с инсулинорезистентностью тканей, что представляет большой интерес для клинической практики.

Поэтому в этом разделе будут проведены соответствующие обобщения математической модели динамики гликемии с углублением структуризации описания процессов, повышающие ее физиологическую адекватность и практическую применимость.

Хотя в клинических условиях доступным для измерения является только уровень гликемии на периферии, динамика которого адекватно воспроизводится предложенной моделью, в принципе, имеется возможность определения здесь значения и его главного регуляторного фактора – гормона инсулина. Поэтому при углублении структуризации данной модели путем выделения в ней действия эндогенного регуляторного инсулина в явном виде и при построении самой минимальной математической модели углеводного обмена целесообразно в первом приближении ограничиться только этими двумя переменными состояниями – глюкозой и инсулином.

6.1. Математическое моделирование процессов всасывания глюкозы в кишечнике

6.1.1. Структурная идентификация математической модели всасывания глюкозы в кишечнике

Переходя к математическому моделированию процессов всасывания глюкозы в кишечнике, заметим, что результирующая "экспериментальная" кривая интенсивности ее поступления в кровь, полученная косвенным образом, – (рис. 5.8, кривая 1) имеет весьма простой, физиологически понятный вид и хорошо описывается составной формулой (5.14), элементы которой имеют определенный физиологический смысл. Однако она в целом не может быть представлена какой-либо одной элементарной функцией, решением какого-либо известного дифференциального уравнения. Это не позволяет феноменологически интегрально описать процесс абсорбции глюкозы в кишечнике. Поэтому в данном случае придется применить интегрально-синтетический функциональный подход, который состоит в функциональном описании понятных элементарных составляющих этого процесса.

Из физиологических и клинических данных известно, что перорально принятая глюкоза, практически мгновенно, не задерживаясь

в желудке, попадает в проксимальный (ближний к желудку) отдел тонкой кишки, где происходит ее основное всасывание [20, 82, 164, 220, 221].

Этот процесс происходит в два этапа. Первый из них – абсорбция глюкозы через слой энтероцитов в интерстиций; второй – ее реабсорбция из интерстиция в капилляр через эндотелий (рис. Б.9). Механизмы этих различных элементарных трансцеллюлярных процессов переноса глюкозы объединяет активный характер ее транспорта против ее градиента, независимость их скорости от концентрации глюкозы в компартменте, куда она переходит, а также эффект насыщения, обусловленный конечным числом ферментов-переносчиков.

Таким образом, механизм абсорбции глюкозы в кишечнике обеспечивает ее практически полное всасывание в кровь при достаточно долгом ее нахождении в проксимальном отделе тонкой кишки. Нарушение всасывания – мальабсорбция состоит в ослаблении интенсивности абсорбции глюкозы в кишечнике. В связи с чем, а также благодаря моторике кишечника при значительной глюкозной нагрузке глюкоза в просвете кишечника не успевает полностью всосаться в кровь, и эвакуируется из области всасывания дальше по тонкой кишке в толстую кишку, где она сбрасывается. Ввиду отсутствия необходимых количественных клинических данных о моторике кишечника, объеме (площади) просвета его области всасывания глюкозы и количестве глюкозы, эвакуированной из этой области, в качестве характеристики степени мальабсорбции целесообразно взять не более естественное отношение количеств абсорбированной и нагрузочной глюкозы, а интенсивность ее всасывания.

Для простоты и эффективности анализа целесообразно ограничиться только таким простым описанием всасывания глюкозы в кишечнике (рис. 6.1), не учитывая при этом геометрическую структуру, размеры тонкого кишечника, капилляров, энтероцитов, эндотелия и интерстиция, а также моторику кишечника.

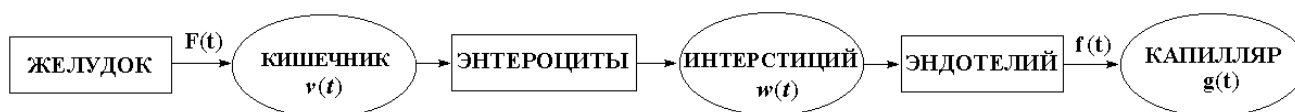


Рис. 6.1. Схема прохождения глюкозы из желудка в русло крови

Обозначим количества глюкозы в тонком кишечнике и в интерстиции, отнесенные к 100 мл крови, через $v(t)$ и $w(t)$, соответственно. Тогда с учетом описанных пропускных свойств обоих барьеров, обладающих насыщением, скорости транспорта глюкозы через них можно представить в виде:

$$dv/dt = A \cdot (1 - e^{-\eta \cdot v}), \quad dw/dt = B \cdot (1 - e^{-\mu \cdot w}). \quad (6.1)$$

Здесь через A и B обозначены предельно возможные величины пропускной интенсивности первого и второго барьеров, η и μ – числовые параметры.

Если выражения в скобках в формулах (6.1) разложить в степенные ряды в предположении достаточной малости величин v и w и удержать лишь главные члены асимптотик, можно получить выражения, из которых следует физиологический смысл этих параметров:

$$\eta = (dv/dt)/(v \cdot A) \quad \text{и} \quad \mu = (dw/dt)/(w \cdot B). \quad (6.2)$$

Он состоит в том, что это есть удельная интенсивность трансцеллюлярного переноса глюкозы через слой энтероцитов (через эндотелий) при малых ее концентрациях, нормированная на предельное максимальное значение скорости переноса A (B).

С учетом интенсивности поступления в кишечник перорально принятой глюкозы $F(t)$ выражения (6.1) образуют нормальную систему двух дифференциальных уравнений 1-го порядка:

$$\begin{cases} dv/dt = F(t) - A \cdot (1 - e^{-\eta \cdot v}), \\ dw/dt = A \cdot (1 - e^{-\eta \cdot v}) - B \cdot (1 - e^{-\mu \cdot w}) \end{cases} \quad (6.3)$$

относительно двух неизвестных: $v(t)$, $w(t)$, через которые выражается искомая величина $f_p(t)$ – интенсивность поступления глюкозы в капилляр:

$$f_p(t) = B \cdot (1 - e^{-\mu \cdot w}). \quad (6.4)$$

Известно [146], что при достаточной гладкости всех функций, входящих в систему уравнений (6.3) (в том числе и физиологической функции $F(t)$) при дополнении ее начальными условиями, которые из общих соображений можно взять в виде: $v(0) = 0$, $w(0) = 0$, она имеет единственное решение.

Первое уравнение системы (6.3) содержит только одну переменную $v(t)$, поэтому ее решение удобно начать с него. Как показано ранее в подразделе 3.2, путем замены переменной $z = e^{\eta v}$, это уравнение сводится к простому неоднородному линейному дифференциальному уравнению 1-го порядка, решение которого находится стандартным методом вариации произвольной постоянной Лагранжа. Таким способом в подразделе 3.2 были найдены общее решение первого уравнения системы (6.3):

$$v(t) = \ln \left[C \cdot e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} + \right. \\ \left. + \eta \cdot A \cdot e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} \cdot \int_0^t e^{\eta \cdot A \cdot u - \eta \cdot \int_0^u F(s) \cdot ds} \cdot du \right] / \eta, \quad (6.5)$$

его частное решение при начальном условии $v(0) = 0$:

$$v(t) = \ln \left[e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} + \right. \\ \left. + \eta \cdot A \cdot e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} \cdot \int_0^t e^{\eta \cdot A \cdot u - \eta \cdot \int_0^u F(s) \cdot ds} \cdot du \right] / \eta, \quad (6.6)$$

а также его решение в однородном случае $F(t) \equiv 0$ при пероральной глюкозной нагрузке, заданной в виде начального условия в кишечнике:

$$v(0) = D_p, \quad (6.7)$$

где D_p – ее доза, нормированная на 100 мл крови (в случае стандартной глюкозной нагрузки ПТТГ $D_p = D_p^s = 1500 \text{ мг\%}$ (Б.11)):

$$v(t) = \ln[1 + (e^{\eta \cdot D_p} - 1) \cdot e^{-\eta \cdot A \cdot t}] / \eta. \quad (6.8)$$

Зная функцию $v(t)$, второе уравнение системы можно переписать в том же виде, что и первое уравнение:

$$dw/dt = \varphi(t) - B \cdot (1 - e^{-\mu \cdot w}), \quad (6.9)$$

в котором функция $\varphi(t) = A \cdot (1 - e^{-\eta v})$ равна в неоднородном случае первого уравнения системы (6.3) и его решения (6.6) либо в однородном случае с решением (6.8) соответственно:

$$\varphi(t) = A(1 - 1/Z(t)), \quad (6.10)$$

где

$$Z(t) = e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} + \eta \cdot A \cdot e^{\eta \cdot \int_0^t F(s) \cdot ds - \eta \cdot A \cdot t} \cdot \int_0^t e^{\eta \cdot A \cdot u - \eta \cdot \int_0^u F(s) \cdot ds} du, \quad (6.11)$$

$$\varphi(t) = A \cdot (e^{\eta \cdot D_p} - 1) / (e^{\eta \cdot A \cdot t} + e^{\eta \cdot D_p} - 1).$$

Поэтому решение дифференциального уравнения (6.9) с начальным условием $w(0) = 0$ получается из выражения (6.6) при замене функции $F(t)$ на функцию $\varphi(t)$ и параметров A, η на B, μ , соответственно. Окончательный вид функции абсорбции глюкозы в кровь из желудочно-кишечного тракта $f_p(t)$ получается при подстановке найденной функции $w(t)$ в формулу (6.4):

$$f_p(t) = B \cdot (1 - 1/R(t)), \quad (6.12)$$

где

$$R(t) = e^{\mu \cdot \int_0^t \varphi(s) \cdot ds - \mu \cdot B \cdot t} + \mu \cdot B \cdot e^{\mu \cdot \int_0^t \varphi(s) \cdot ds - \mu \cdot B \cdot t} \cdot \int_0^t e^{\mu \cdot B \cdot u - \mu \cdot \int_0^u \varphi(s) \cdot ds} \cdot du.$$

Здесь функция $\varphi(t)$ находится по формуле (6.10) в случае неоднородной задачи либо по формуле (6.11) при глюкозной нагрузке, заданной в виде начального условия (6.7).

6.1.2. Параметрическая идентификация математической модели всасывания глюкозы в кишечнике

Известные экспериментальные физиологические данные о функции поступления в кишечник перорально принятой глюкозы недостаточны и не позволяют нахождения ее точного вида $F(t)$. Имеются лишь качественные представления о том, что она вся практически мгновенно попадает в кишечник [20, 82, 164, 220, 221]. Поэтому в дальнейшем целесообразно ограничиться только случаем глюкозной нагрузки, заданной в виде начального условия (6.7).

Для настройки модели (6.3) и проверки ее физиологической адекватности необходимы соответствующие клинические данные. В связи с отсутствием до последнего времени каких-либо методов их экспериментального получения в качестве них были использованы результаты, приведенные в пункте 5.3.1, полученные на основе справочных клинических данных ПТТГ и ВТТГ в норме, которые условно могут быть названы "косвенными клиническими" данными функции всасывания глюкозы в кишечнике.

Рис. 5.8 дает представление о хорошей степени соответствия "клиническим" данным расчетной модельной кривой, значения параметров которой оптимальным образом подобраны по этим же данным на компьютере при минимизации целевой функции – суммы квадратов невязок, вида (2.6):

$$\Phi_{1u}(Z) = \frac{1}{70} \cdot \sqrt{\int_1^{70} \left(\frac{f_p(t, Z) - f_{p_{кл}}(t)}{f_p(t, Z)} \right)^2 \cdot dt}, \quad (6.13)$$

где $f_{p \text{ кл}}(t)$ – "клиническое" значение функции интенсивности всасывания, "измеренное" в момент времени $1 \leq t \leq 70$;

$f_p(t, Z)$ – расчетное модельное значение функции интенсивности всасывания (6.12) в момент времени t ;

$Z = (\eta, \mu, A, B, D_p)$ – вектор параметров модели (6.3);

$\bar{Z} = (\bar{\eta}, \bar{\mu}, \bar{A}, \bar{B}, \bar{D}_p)$ – его значение, полученное при идентификации модели по "экспериментальным" данным, характеризующее функцию всасывания глюкозы у пациента;

70 – временной интервал наблюдений в минутах.

На рис. 5.8 под номером 1 изображена "экспериментальная" функция всасывания, полученная при компьютерной обработке гликемических данных ПТТГ и ВТТГ пациента с помощью модели динамики гликемии (5.13) с нормальными значениями параметров (5.20). По этой "экспериментальной" функции всасывания проведена идентификация модели всасывания глюкозы (6.3) с получением идентифицированных значений ее параметров:

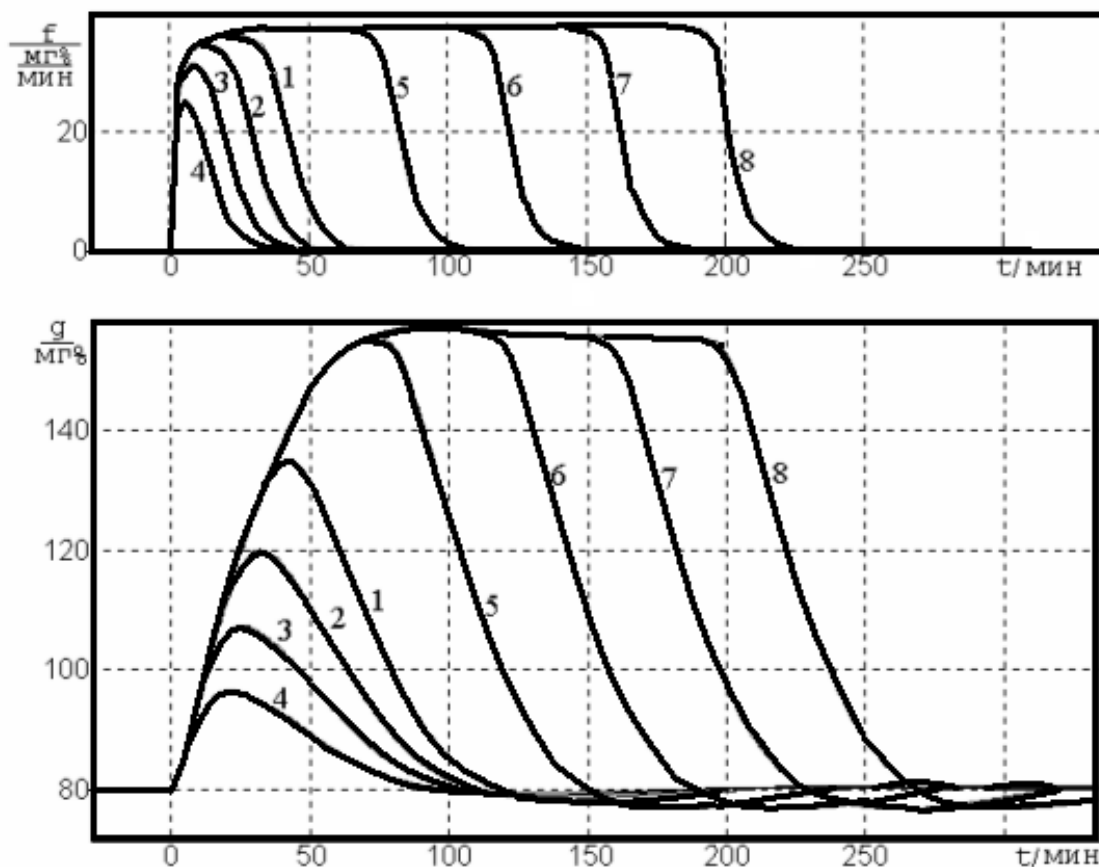
$$\begin{aligned} \bar{\eta} &= 0,0045 \frac{1}{\text{мг}\%}; \quad \bar{\mu} = 0,03 \frac{1}{\text{мг}\%}; \quad \bar{A} = \bar{B} = 38 \frac{\text{мг}\%}{\text{мин}}; \\ \bar{D}_p &= D_p^s = 1500 \text{ мг}\% . \end{aligned} \quad (6.14)$$

При этих значениях параметров модели (6.3) на рис. 5.8 под номером 2 построена расчетная кривая функции интенсивности всасывания глюкозы в кишечнике по формуле (6.12), практически совпадающая с "экспериментальной", причем вычисленная по формуле (6.13) величина параметра невязки их значений $k_u = \Phi_{1u}(\bar{Z}) \approx 0,0269 = 2,69\%$ не превосходит погрешности измерений, использованных экспериментальных данных ПТТГ в 5 %.

Отсюда, а также из очевидного выполнения качественных критериев адекватности модели объекту, сформулированных в пункте 2.1.4 работы, следует адекватность построенной модели всасывания глюкозы в кишечнике.

6.1.3. Численный анализ модели всасывания глюкозы, ее интерпретация

Всесторонний численный анализ модели всасывания глюкозы (6.3) совместно с моделью динамики гликемии (5.13) был проведен подобно и в дополнение к описанному ранее в пункте 5.3.3 исследованию этих вопросов с функцией всасывания (5.14). При этом использовалась модель динамики гликемии (5.13) при ее нормальных значениях параметров (5.20). На основе идентифицированных в пункте 6.1.2 нормальных значений (6.14) параметров модели (6.3) проводились серии численных экспериментов по исследованию влияния на общую динамику гликемии изменения каждого из них поочередно. При этом были получены семейства кривых функции всасывания и соответствующие им семейства гликемических кривых по всем параметрам, представление о которых дают семейства кривых по параметру глюкозной нагрузки D_p , приведенные на рис. 6.2, где индексом 1 обозначены кривые при $D_p = 1500 \text{ мг\%}$ (норма), индексом 2 – $D_p = 1000 \text{ мг\%}$, 3 – $D_p = 650 \text{ мг\%}$, 4 – $D_p = 375 \text{ мг\%}$, 5 – $D_p = 3000 \text{ мг\%}$, 6 – $D_p = 4500 \text{ мг\%}$, 7 – $D_p = 6000 \text{ мг\%}$, 8 – $D_p = 7500 \text{ мг\%}$.



а)

б)

Рис. 6.2. Соответствующие между собой семейства кривых функции всасывания (а)) и гликемических кривых (б))

Для проверки адекватности модели и определения точности счета вычислялась площадь под кривой интенсивности всасывания глюкозы в кишечнике, которая имеет смысл количества всосавшейся глюкозы, в норме равного дозе пероральной глюкозной нагрузки D_p .

В основе всех свойств комплекса моделей динамики гликемии и функции всасывания глюкозы в кишечнике находится существенно нелинейная зависимость функции всасывания $f_p(t)$ от величины дозы нагрузки D_p . В начале ПТТГ временная кривая интенсивности всасывания круто возрастает практически линейно. Затем в случае небольших нагрузок она, достигнув максимального значения, убывает почти экспоненциально. Возрастание этого максимума с ростом дозы имеет эффект насыщения. То есть существует его предельное значение, после достижения которого с увеличением дозы площадь под кривой функции всасывания возрастает уже только за счет ее расширения вправо с появлением ее плоского участка, завершающегося тем же экспоненциальным убыванием (рис. 6.2.а)).

На соответствующих гликемических кривых (рис. 6.2.б)) при увеличении дозы этот эффект насыщения также проявляется, но не так выражено и несколько позже. Полученные результаты позволяют понять причину противоречивых литературных физиологических данных о влиянии величины глюкозной нагрузки на гликемическую кривую ПТТГ: при малых и при больших нагрузках она принципиально различна [99, 100, 102, 110, 147].

Представляет интерес то, что доза стандартного ПТТГ в 75 грамм (в пересчете на 100 мл крови $D_p = 1500 \text{ мг\%}$) на гликемических кривых соответствует практически линейному участку этой сложной зависимости с насыщением, а на кривых функции всасывания – началу плато. При этом максимальный подъем гликемической кривой ПТТГ при стандартной дозе составляет 87 % от предельно возможного его значения, а на кривых функции всасывания – соответственно 95 %. Повидимому, эта стандартная доза ПТТГ была эмпирически найдена медиками, как наиболее оптимальная в смысле достаточно заметного проявления гипергликемического эффекта на линейном участке этой сложной зависимости с насыщением.

Как следует из общих соображений, связанных с физиологическим смыслом параметров A и B модели (6.3), и из проведенного ее численного анализа, интенсивность всасывания в кровь экзогенной глюкозы определяется не каждым из них в отдельности, а меньшим из этих значений: $J = \min(A, B)$. Действительно, при стандартной дозе ПТТГ увеличение пропускной способности только одного из двух барьеров при нормальном ее значении $N = 38 \text{ мг\% / мин}$ другого практически не изменяет функцию всасывания глюкозы в кровь. Наблюдаемое заметное повышение максимума подъема кривой всасывания при этом обусловлено тем, что при нормальном наборе значений параметров (6.14) модели (6.3) не достигается еще ее предельно возможное номинальное значение, равное N .

Уменьшение значения одного из параметров A или B , либо обоих их вместе, приводит уплощению и удлинению кривой функции всасывания с максимальным подъемом, определяемым минимумом $J = \min(A, B)$, но по-разному. В частности, изменение величины параметра A сильнее сказывается на заднем фронте импульса функции всасывания.

При возрастании значений параметров η и μ монотонно увеличивается высота "импульса" функции всасывания, однако, с эффектом насыщения. Предельные формы кривой всасывания и соответствующей гликемической кривой достигаются по параметру μ при значении $0,03 \text{ мг\%}^{-1}$, а по параметру η – на порядок раньше: при $\eta = 0,0045 \text{ мг\%}$. При этом уменьшается основание "импульса" и повышается крутизна его фронтов. Уменьшение значения каждого из

этих параметров понижает высоту "импульса" функции всасывания и растягивает его во времени. При этом параметр η влияет лишь на его задний фронт, а параметр μ – на оба фронта.

Из проведенного анализа следует, что время, необходимое для всасывания нормированной стандартной глюкозной нагрузки ПТТГ увеличивается при снижении величины $J = \min(A, B)$, определяющей пропускную способность этого механизма. При этом, если оно станет больше времени нахождения дозы глюкозы на участке ее всасывания в тонкой кишке до эвакуации ее остатков посредством моторики кишечника в толстую кишку, будет наблюдаться неполное всасывание – мальабсорбция.

В качестве ее показателя можно было бы взять отношение всосавшегося количества глюкозы ко всей дозе нагрузки. Однако в связи с проблемой измерения, как всосавшегося количества глюкозы, так и прошедшего в толстую кишку и подвергнутого частично сбразиванию, для этой цели удобнее использовать максимальную величину интенсивности всасывания $j_{\max} = f_{\max}(t)$ либо ее же, но нормированную на ее усредненное нормальное значение, или величину $J = \min(A, B)$.

6.2. Математическая модель гомеостаза инсулинемии

Выделение в моделях динамики гликемии (5.37), (5.38) основного ее регуляторного фактора – инсулина в явной форме означает моделирование промежуточных процессов, определяющих его динамику и секрецию. Это целесообразно сделать поэтапно. Сначала, аналогично осуществленному ранее построению математической модели динамики гликемии с учетом влияния на нее инсулина через ее же собственное значение, проведем моделирование динамики инсулинемии отдельно в приближении заданной гликемии. То есть теперь выразим основной глюкозный стимул секреции инсулина через его же собственное значение.

Гормон инсулин играет исключительно важную роль в организме человека, как единственный, ничем другим не дублируемый фактор, контролирующий процессы синтеза в обмене веществ [254]. Его существенная недостача или избыток в организме приводят к быстрому или очень быстрому летальному исходу. Для сохранения уровня

инсулинемии и обеспечения непрерывно протекающего в организме человека углеводного обмена существует сложный гомеостатический механизм. Он может быть описан дифференциальным уравнением (2.32) в рамках общей модели динамики гомеостаза сохраняемой переменной.

В отсутствии возмущающих экзогенных факторов наличие неизменного базального значения инсулинемии у пациента, в норме равного $(5 - 15) \text{ мкЕд/мл}$ (1 Ед инсулина равна 0,04 мг), обусловлено динамическим равновесием скоростей секреции инсулина поджелудочной железой и его элиминации. При разрушении островковой ткани поджелудочной железы, которая под действием тех же глюкозных стимулов синтезирует инсулин в течение 1 – 2 часов и секретирует его, динамическое равновесие интенсивностей его поступления в кровь и элиминации постепенно сдвигается в сторону понижения его базального уровня. В связи с тем, что в норме в поджелудочной железе имеется резервный запас готового инсулина примерно на 10 суток, текущее снижение его синтеза ощущается не сразу. Эта зависимость интенсивности секреции инсулина изолированной поджелудочной железой вне организма от величины запасов инсулина в ней исследована в работе [79].

Пренебрегая такими медленно протекающими процессами (с характерными временами порядка недель и месяцев), при исследовании относительно краткосрочной динамики инсулинемии в течение нескольких часов (суток) запасы инсулина в поджелудочной железе и его базальный уровень у пациента можно считать неизменными.

Внутривенная инъекция инсулина, которая небезопасна и проводится только в экстренных случаях спасения жизни пациента при очень высокой базальной гипергликемии, выводит гомеостатическую систему инсулинемии из равновесного состояния. Возросший уровень инсулина приводит как к усилению его элиминации, так и к подавлению его секреции [254], что совместно определяет однофазный (без осцилляций) характер переходного процесса возврата к базальному состоянию. В принципе возможное, но не наблюдаемое в физиологических условиях и не проводившееся экспериментально на человеке, гипотетическое искусственное снижение уровня инсулинемии (за счет снижения интенсивности секреции инсулина) должно привести к адекватному росту гликемии, что в свою очередь усилит секрецию инсулина. По-видимому, это

будет происходить с некоторой существенной инерционностью по гликемии [254]. Поэтому при гипоинсулиновом возмущении переходный процесс возвращения инсулинемии к базальному уровню может иметь осцилляционный характер. Описанная в справочной литературе внутривенная инъекция глюкозы [99, 100, 102, 110] также выводит уровень инсулинемии из равновесного состояния за счет повышения базальной секреции инсулина поджелудочной железой в данном случае. Интенсивность избыточной секреции инсулина при этом определяется в основном скоростью введения экзогенной глюкозы и отчасти общим введенным ее количеством [50], влияние которого, по-видимому, в первом приближении для простоты можно учесть через сам уровень инсулинемии.

Из выше перечисленных данных о динамике инсулинемии следует, что все промежуточные регуляторные для нее факторы могут быть учтены косвенно через ее собственное значение. То есть гомеостатическая регуляция инсулинемии к ее базальному уровню может рассматриваться как ее саморегуляция по отклонению. При этом один из контуров отрицательной обратной связи (при гиперинсулинемии) работает практически мгновенно. Второй (при гипоинсулинемии) – действует комбинированно с мгновенной и существенно инерционной составляющими. Поэтому блок-схему модели гомеостаза инсулинемии можно представить в следующем виде, приведенном на рис. 6.3.

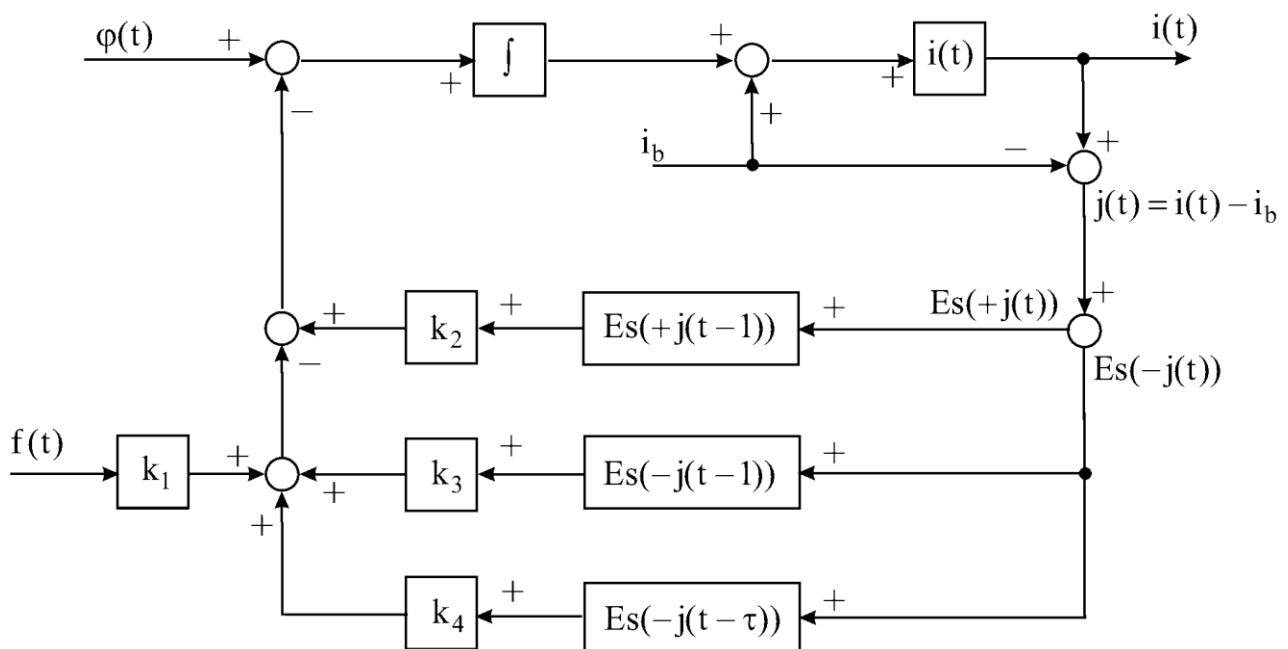


Рис. 6.3. Блок-схема гомеостаза инсулинемии

Здесь введены обозначения: $\varphi(t)$, $f(t)$ – две входные переменные (интенсивность поступления в кровь экзогенных инсулина и глюкозы соответственно), $i(t)$ – одна переменная состояния (значение инсулинемии на периферии), $j(t) = i(t) - i_b$ – отклонение текущего уровня инсулинемии от его базального значения i_b (уставки), ω – время запаздывания в инерционной составляющей секреции инсулина, еще одно запаздывание в 1 минуту обусловлено временем оборота крови по сосудистой системе и ее перемешивания, k_i ($i = 1 - 4$) – числовые коэффициенты (параметры). При этом k_1 – количественно характеризует стимуляцию секреции инсулина экзогенной глюкозой, k_2 – параметр спонтанной элиминации инсулина, $k_{3,4}$ – параметры безинерционной и инерционной составляющих дополнительной секреции инсулина при гипоинсулинемии.

Этой схеме модели гомеостаза инсулинемии соответствует уравнение динамики инсулинемии $i(t)$:

$$\begin{aligned} i'(t) = j'(t) &= \varphi(t) + k_1 \cdot f(t) - k_2 \cdot Es(j(t-1)) + \\ &+ k_3 \cdot Es(-j(t-1)) + k_4 \cdot Es(-j(t-\omega)), \quad t \geq 0, \\ i(t) &= \chi(t), \quad -\omega \leq t < 0, \end{aligned} \quad (6.15)$$

которое является дифференциальным уравнением 1-го порядка с запаздывающим аргументом (на ω и на 1 минуту). В нем все величины отнесены к 100 мл крови. Для единственности решения оно требует задания начальной функции $\chi(t)$ на промежутке времени $-\omega \leq t \leq 0$. При выведении инсулинемии из равновесного состояния в нулевой момент времени внутривенной инъекцией глюкозы с интенсивностью (4.1) функция $\chi(t)$ равна нулю при $\forall t < 0$.

Уравнение (6.15) подобно рассмотренным ранее уравнениям (2.31), (2.32). Поэтому его численный анализ проводится аналогично предыдущему. Для настройки были использованы клинические данные инсулинемии при проведении ВТТГ из работы [250]. При этом были

получены следующие значения параметров: $k_1 = 26 \text{ мкЕд/мл}$, $k_2 = 0,042 \text{ мин}$ (параметры k_3 и k_4 при таком способе возбуждения остаются неиндефицированными). Представление о степени близости полученных расчетных значений инсулинемии к соответствующим клиническим данным и о физиологической адекватности модели дает рис. 6.4 и значение параметра (2.5) невязки расчетных и экспериментальных данных $k = \Phi_1(\bar{Z}) = 0,0608 \approx 6,08 \%$, которое находится в пределах возможной погрешности измерений в 5 – 10 %.

Хорошее соответствие результатов модельных расчетов клиническим данным подтверждает физиологическую адекватность модели (6.15) и справедливость допущений, сделанных при ее построении.

Следует заметить, что модель (6.15) впервые воспроизводит всю временную зависимость инсулинемии при внутривенной глюкозной нагрузке, хотя участок кривой понижения уровня инсулинемии может быть хорошо описан и моделью Гаэтано-Арино (А.25) из работы [250].

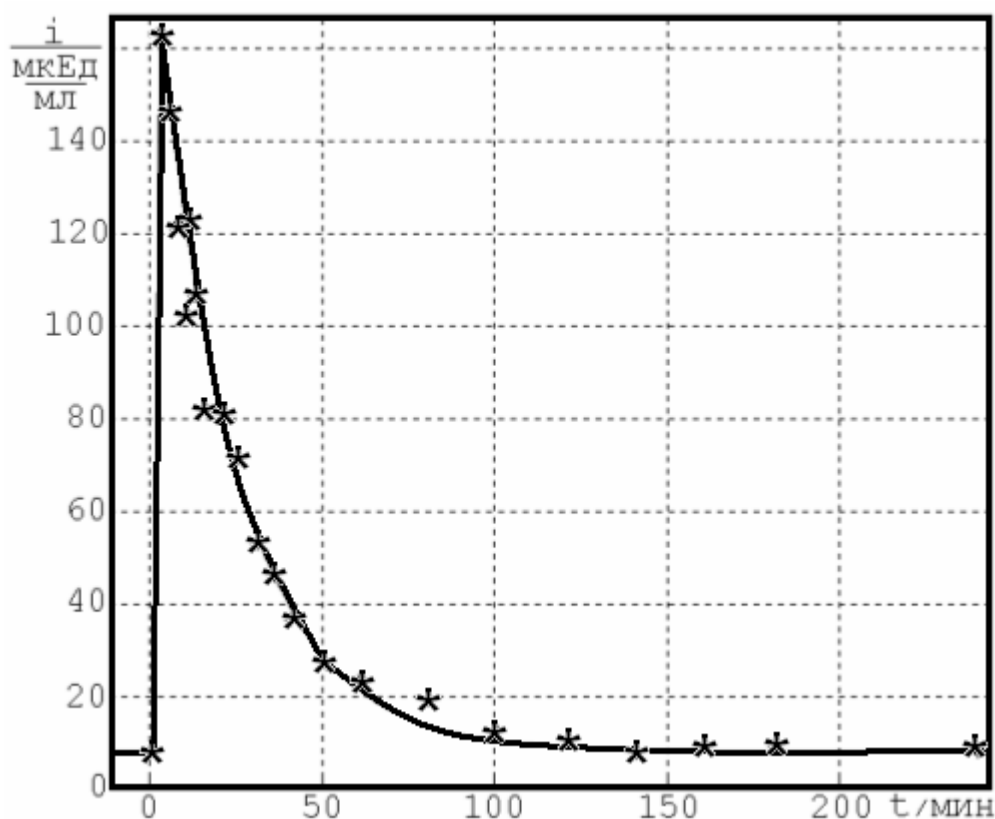


Рис. 6.4. Модельная кривая инсулинемии, полученная при идентификации параметров модели (6.15) по данным ВТТГ [250], которые на рисунке изображены символом *

Вместо параметра k_2 для формального описания интенсивности снижения уровня инсулинемии в физиологии обычно применяют "время полураспада" инсулина:

$$T_{1/2} = (\ln 2) / k_2 \quad (6.16)$$

– время, необходимое для понижения концентрации инсулина вдвое. При пересчете значения параметра k_2 по формуле (6.16) получается значение $T_{1/2} = 16$ мин, которое хорошо согласуется с физиологическими представлениями.

Значение параметра k_1 , показывающее максимальный подъем кривой инсулинемии, характеризует первую "острую" фазу секреции инсулина поджелудочной железой. Ее ослабление, является свидетельством ранней стадии развития СД2 у пациента. Аналогично, отклонение у пациента величины "времени полураспада" инсулина $T_{1/2}$, связанного с параметром k_2 , от его среднего нормального значения, свидетельствует о патологии в его инактивации или в процессе его фильтрации в мочу.

6.3. Математическая модель углеводного обмена

Следующим шагом в математическом моделировании процессов углеводного обмена является совместное описание динамики гликемии и инсулинемии, то есть в самосогласованной постановке. При этом вначале целесообразно рассмотреть задачу получения самой простой, однокомpartmentной минимальной модели углеводного обмена на основе тех же физиологических данных, что были изложены в пятом разделе работы, а также в Приложении. То есть, игнорируя сложность кровеносной системы и неоднородность распределения в ней глюкозы и инсулина, кровоток рассматривается на этом этапе, как единый

компаратмент, с уровнями гликемии и инсулинемии в нем, равными их значениям $g(t)$ и $i(t)$ на периферии (рис. 5.1).

Естественно, что речь идет не о простом механическом объединении ранее проведенных построений моделей динамики гликемии и динамики инсулинемии, а об их углублении и обобщении. Это потребует построения новой модели углеводного обмена с самого начала, в связи с чем возможны будут некоторые пересечения с ранее проведенными рассуждениями. Это сделано осознанно для лучшего понимания нового материала.

6.3.1. Структурная идентификация математической модели углеводного обмена

Переменными состояния и выхода в минимальной модели углеводного обмена являются уровни гликемии $g(t)$ и инсулинемии $i(t)$, а переменными входа – интенсивности поступления в кровь экзогенных глюкозы $f(t)$ и инсулина $\varphi(t)$, причем они могут вводиться непосредственно в русло крови (внутривенно – с интенсивностью $f_v(t)$ (5.2), $\varphi_v(t)$ (5.35)) либо опосредовано (перорально через кишечник глюкоза – с интенсивностью $f_p(t)$ (5.14) и подкожной инъекцией инсулин с рассасыванием из его депо – со скоростью $\varphi_d(t)$ (5.36) с потерями, описываемыми параметром ψ (5.29)).

Известно, что инсулин, способствуя утилизации глюкозы, при этом не расходуется подобно катализатору, однако он элиминирован: выводится из крови с мочой и спонтанно распадается (инактивируется) с интенсивностью, пропорциональной его наличному количеству:

$$i'(t)_{\text{элимин}} = -k \cdot i(t), \quad (6.17)$$

где k – параметр элиминации инсулина.

Анализ физиологических и клинических данных свидетельствует о том, что при отсутствии воздействия внешних факторов в результате динамического равновесия противоположно направленных процессов эндогенного производства глюкозы и ее утилизации, секреции инсулина поджелудочной железой и его элиминации с интенсивностями

$g'(t)_{\text{эн произв}}$, $g'(t)_{\text{утил}}$, $i'(t)_{\text{секр}}$, $i'(t)_{\text{элимин}}$, соответственно, взаимосогласовано устанавливаются некоторые стационарные базальные значения гликемии g_b и инсулинемии i_b , к которым уровни гликемии $g(t)$ и инсулинемии $i(t)$ обязательно возвращаются по принципу отрицательной обратной связи [254]:

$$g'(t)_b = g'(t)_{\text{эн произв } b} + g'(t)_{\text{утил } b} = 0 \Rightarrow g(t)_b = g_b,$$

$$i'(t)_b = i'(t)_{\text{секр } b} + i'(t)_{\text{элимин } b} = 0 \Rightarrow i(t)_b = i_b,$$

где индекс "b", поставленный у той или иной величины, означает ее значение в базальном состоянии.

В норме эти величины имеют значения [254]: $g_b = (60 - 100) \text{ мг\%}$, $i_b = (10 - 20) \text{ мкЕд} \cdot \text{мл}^{-1} = (1 - 2) \text{ мЕд\%}$, где, как и ранее, символ % означает нормировку на 100 мл крови,

$$g'(t)_{\text{эн произв } b} = -g'(t)_{\text{утил } b} \approx 2,8 \text{ мг\%} \cdot \text{мин}^{-1},$$

$$i'(t)_{\text{секр } b} = -i'(t)_{\text{инакт } b} \approx 240 \text{ мкЕд\%} \cdot \text{мин}^{-1}.$$

Известно, что гомеостатическая саморегуляция уровней гликемии и инсулинемии осуществляется посредством как нервных (быстрых), так и гормональных (медленных) средств (из них единственный, так называемый, регуляторный фактор – инсулин и целый набор, в определенном смысле дублирующих друг друга контррегуляторных гормонов, состоящий из глюкагона, кортизола, адреналина, тироксина и гормоном роста). Секреция этих гормонов, соответственно, и определяемые ими потоки глюкозы имеют инерционный либо комбинированный характер – с инерционной и безинерционной составляющими.

Первичными управляющими сигналами данной совместной саморегуляции являются величины рассогласования $y(t) = g(t) - g_b$ и $j(t) = i(t) - i_b$ текущих уровней гликемии $g(t)$ и инсулинемии $i(t)$ относительно их базальных значений g_b и i_b , а также динамические

параметры – отличия скоростей изменения уровней гликемии и инсулинемии от их базальных нулевых значений, вызванные внешними факторами – поступлением в кровь экзогенных глюкозы и инсулина $f(t)$ и $\varphi(t)$.

При положительных значениях $y(t) > 0$ этот сигнал приводит к усилению базальной секреции инсулина $i'(t)_{секр\ b}$ на величину $j'(t)_{секр}$, которая пропорциональна рассогласованию гликемии $y(t)$ [50].

Как следует из клинических и физиологических данных (прежде всего, из возможного наличия осцилляций уровня гликемии [101]), дополнительная секреция инсулина, стимулированная избыточным уровнем гликемии, обязательно имеет как инерционную, так и безинерционную составляющие. В качестве ее управляющих сигналов выступают уже не только первичный сигнал $y(t)$, но также и его запаздывающее значение $y(t - \tau)$, обусловленное состоянием гликемии в некоторый предшествующий момент времени: на τ минут раньше.

С учетом вклада в управление секрецией инсулина по скорости поступления экзогенной глюкозы:

$$f(t) = f_v(t) + f_p(t), \quad (6.18)$$

который имеет, судя по физиологическим данным, безинерционный характер, интенсивность дополнительной секреции инсулина, стимулированной обоими глюкозными факторами, определяется формулой:

$$j'(t)_{секр} = \mu \cdot Es(y(t - \tau)) + \xi \cdot Es(y(t - 1)) + \eta \cdot (f_v(t) + r \cdot f_p(t)), \quad (6.19)$$

где μ , ξ , η , τ , r – числовые параметры, пороговая функция $Es(z)$ определена формулой (2.22) и учтено усиление секреции инсулина, вызванной динамикой поступления экзогенной глюкозы, при ее пероральной нагрузке за счет действия гастроэнтерального гормона введением в выражение (6.18) коэффициента r (5.11). Здесь учтено также минимальное запаздывание на 1 минуту в гуморальных регуляциях, обусловленное временем оборота крови по кровеносной

системе и ее перемешивания, наличие которого отмечено в подразделе Б.1 Приложения.

Учитывая возможность поступления в кровь экзогенного инсулина с интенсивностью

$$\varphi(t) = \varphi_v(t) + \psi \cdot \varphi_d(t) \quad (6.20)$$

при его внутривенном введении либо рассасывании из подкожного (внутримышечного) депо после соответствующей инъекции с потерями, описываемыми параметром ψ , его полную скорость поступления в кровь можно представить в виде:

$$j'(t)_{ном} = j'(t)_{секр} + \varphi(t). \quad (6.21)$$

Согласно формуле (5.28) эта величина определяет инсулинозависимую утилизацию глюкозы в процессах гликогенеза и потребления глюкозы тканями:

$$y'(t)_{инс\ зав} = -\lambda \cdot j'(t)_{ном}.$$

Следует заметить, что использование в этом выражении с суммарной интенсивностью поступления в кровь инсулина эндогенного и экзогенного происхождения единого параметра эффективности его гипогликемического действия λ (5.28), означающее их идентичность, соответствует современным физиологическим представлениям.

С учетом элиминации избыточного инсулина $j(t)$ согласно формуле (6.17) и известного торможения секреции инсулина величиной его концентрации в крови [254], которые целесообразно рассматривать совместно и характеризовать единым интегральным параметром интенсивности процесса ζ , полная скорость изменения уровня избыточного инсулина равна:

$$j'(t) = \eta \cdot (f_v(t) + r \cdot f_p(t)) + \varphi_v(t) + \psi \cdot \varphi_d + \mu \cdot Es(y(t - \tau)) + \xi \cdot Es(y(t - 1)) - \zeta \cdot j(t). \quad (6.22)$$

Известно, что помимо инсулинозависимого механизма утилизация глюкозы может осуществляться также отчасти и инсулиннезависимым образом при положительных значениях рассогласования гликемии $y(t) > 0$ с интенсивностью тем большей, чем больше его величина [254].

Кроме того, регуляторную функцию может выполнять также и безвозвратная потеря глюкозы с мочой в процессе глюкозурии с интенсивностью $\rho \cdot Es(g(t-1) - g^*)$, где ρ – параметр глюкозурии, при превышении уровнем гликемии почечного порога реабсорбции [254, Приложение Б].

Отрицательные значения регуляторного гликемического сигнала $y(t) < 0$ усиливают базальную секрецию контррегуляторных гормонов, что в свою очередь повышает эндогенное производство глюкозы из углеводных и неуглеводных предшественников в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза. Поскольку практически отсутствуют клинические и физиологические данные измерений этих гормонов и главная регуляторная роль принадлежит инсулину, в первом приближении их допустимо описывать интегрально, причем опосредовано через саму глюкозу, линейно, с присущей ему инерционностью:

$$y'(t)_{\text{энд произв}} = \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)).$$

С учетом поступления в кровь экзогенной глюкозы с интенсивностью $f(t)$ для полной скорости изменения уровня гликемии получается выражение:

$$y'(t) = f(t) - \lambda \cdot j'(t)_{\text{носм}} - \chi \cdot Es(y(t-1)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^*). \quad (6.23)$$

Равенства (6.22) и (6.23) относительно неизвестных функций $y(t)$ и $j(t)$ образуют систему двух дифференциальных уравнений 1-го порядка с двумя запаздывающими аргументами: на одну и на τ минут – минимальную модель углеводного обмена. В ней следует учесть выражения (6.18), (6.20), (6.21), которые для единственности решения

надо дополнить начальными функциями $\phi(t)$, $\omega(t)$ для переменных $y(t)$ и $j(t)$ на всем промежутке времени, который предшествует начальному моменту и равен большему из имеющихся времен запаздывания:

$$\begin{cases} y'(t) = f_v(t) + f_p(t) - \lambda \cdot (\varphi_v(t) + \psi \cdot \varphi_d(t)) - \lambda \cdot j'(t)_{секр} - \\ - \chi \cdot Es(y(t-1)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t-\tau)) - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^*), t \geq 0, \\ j'(t) = \eta \cdot (f_v(t) + r \cdot f_p(t)) + \varphi_v(t) + \psi \cdot \varphi_d(t) + \mu \cdot Es(y(t-\tau)) + \\ + \xi \cdot Es(y(t-1)) - \zeta \cdot j(t-1), t \geq 0, \\ y(t) = \phi(t), \quad j(t) = \omega(t), \quad -\tau \leq t < 0. \end{cases} \quad (6.24)$$

При выведении гомеостатической системы из равновесного состояния в нулевой момент времени начальные функции $\phi(t) \equiv \omega(t) \equiv 0$.

Взаимосвязь переменных в системе уравнений (6.24) можно наглядно представить в виде блок-схемы, приведенной на рис. 6.5.

Все 12 числовых параметров этой модели углеводного обмена λ , χ , β^+ , τ , ρ , g^* , η , r , μ , ξ , ζ , ψ имеют конкретный физиологический смысл. Он связан с глюкозной стимуляцией секреции инсулина, его элиминацией, инсулинозависимой и инсулиннезависимой утилизацией глюкозы тканями, эндогенной продукцией глюкозы и с глюкозурией. Инсулинозависимая утилизация глюкозы в свою очередь, обусловлена интенсивностью секреции инсулина и его восприимчивостью тканями. Поэтому, как и предполагалось ранее, их значения, вернее их отклонения от значений, принимаемых в норме, можно использовать для характеристики наличных патологий регуляции углеводного обмена у обследуемого пациента, то есть для ранней диагностики латентных форм СД2 у него.

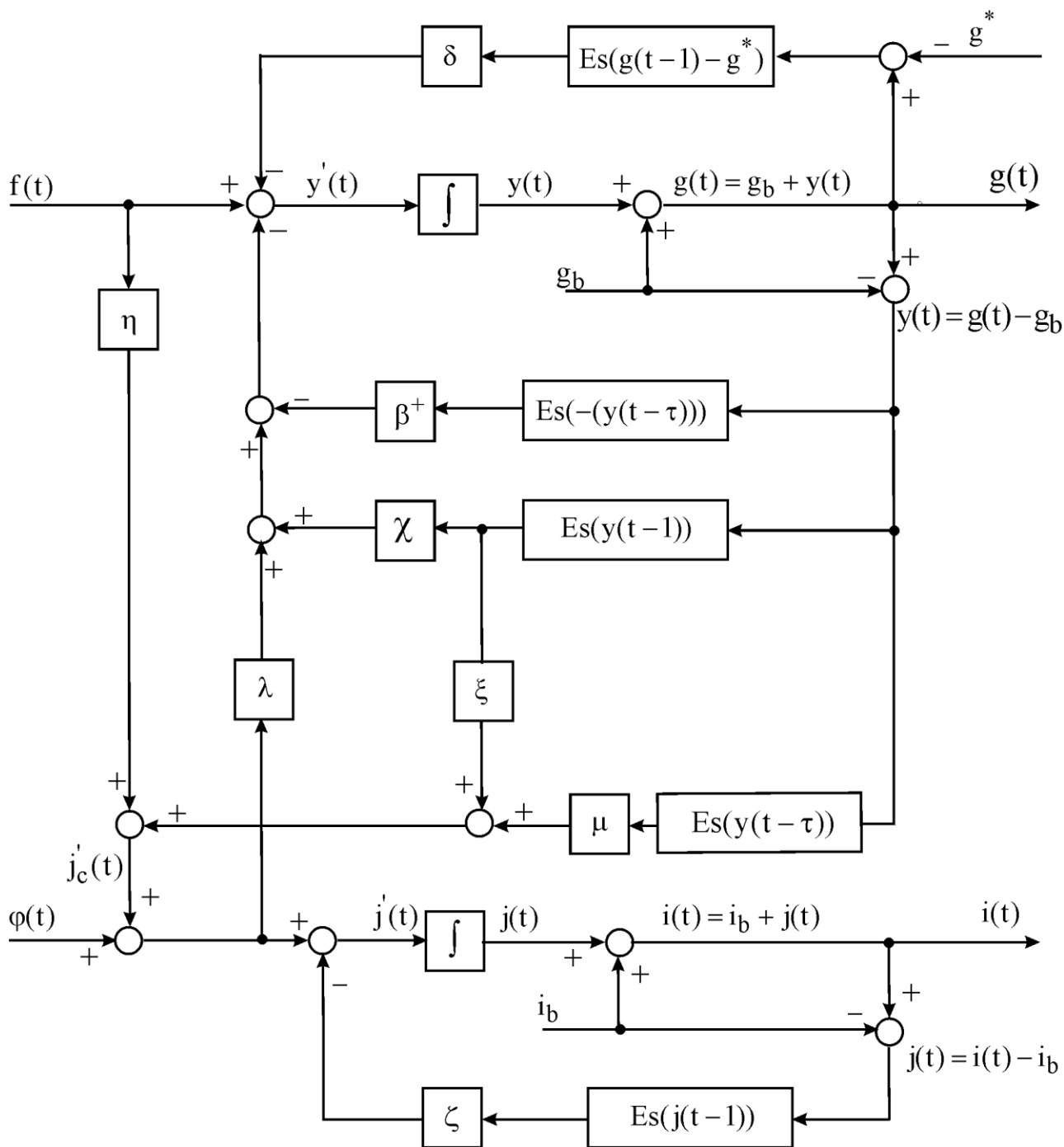


Рис. 6.5. Блок-схема совместного гомеостаза уровней гликемии и инсулинемии

Несмотря на более громоздкий вид уравнения модели углеводного обмена (6.24) относится к тому же типу дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, что рассмотрен во втором разделе: (2.29). Поэтому ее численный анализ может быть проведен на ЭВМ по формулам (4.12) – (4.18).

6.3.2. Параметрическая идентификация математической модели углеводного обмена

Для идентификации и проверки адекватности новой модели были использованы данные ВТТГ из работы [250].

Идентификация модели (6.24) к обследуемому пациенту требует идентификации значений ее параметров в соответствии с его клиническими данными гликемии и инсулинемии при минимизации функционала невязки расчетных и экспериментальных данных $\Phi_L(Z)$ (2.2) при $L = 2$:

$$\Phi_2(Z) = \frac{1}{2N} \cdot \sqrt{\sum_{n=1}^N \left(\left(\frac{x_1^M(t_n, Z) - x_1^O(t_n)}{x_1^M(t_n, Z)} \right)^2 + \left(\frac{x_2^M(t_n, Z) - x_2^O(t_n)}{x_2^M(t_n, Z)} \right)^2 \right)},$$

где $x_1^M(t_n, Z) = g^M(t_n, Z)$, $x_2^M(t_n, Z) = i^M(t_n, Z)$, $x_1^O(t_n) = g^O(t_n)$, $x_2^O(t_n) = i^O(t_n)$, $Z = (\lambda, \chi, \beta^+, \tau, \rho, g^*, \eta, r, \mu, \xi, \zeta, \psi)$.

Отличие задачи идентификации модели (6.24) от предыдущих случаев с моделями динамики гликемии и всасывания глюкозы состоит в двух переменных выхода: $L=2$ и резком увеличении размерности пространства вектора параметров $B=12$. Хотя, как отмечено ранее в пункте 6.3.1, значения двух из 12 параметров модели (6.24) – ρ , g^* , характеризующих глюкозурию, можно идентифицировать независимо предварительно, до проведения общей процедуры идентификации, значение параметра r можно считать известным: $r \approx 1,42$ (5.16) и в отсутствии рассасывания инсулина из депо значение параметра ψ не существенно. Однако численность оставшихся 8 параметров еще не позволяет проведение их эффективной идентификации имеющимися численными методами и наличными вычислительными средствами.

Поэтому идентификация параметров модели (6.24) была проведена поэтапно. Вернее, предварительно эта модель была преобразована к более удобному для проведения анализа виду, в котором ее связь с моделью динамики гликемии (5.38), обобщением чего она, по сути, является, отчетливо выражена. Следует заметить, что существование этой взаимосвязи имеет также самостоятельный

методологический интерес. Для ее установления в первом уравнении системы (6.24) используя формулу (6.19) величина $j'(t)_{секр}$ была заменена ее выражением через гликемию. При этом система уравнений (6.24) была преобразована к виду:

$$\begin{cases} y'(t) = (1 - \alpha_v) \cdot f_v(t) + (1 - r \cdot \alpha_v) \cdot f_p(t) - \lambda \cdot \varphi_v(t) - \lambda \cdot \psi \cdot \varphi_d(t) - \\ - \beta^- \cdot Es(y(t - \tau)) + \beta^+ \cdot Es(-y(t - \tau)) - \gamma \cdot Es(y(t - 1)) - \\ - \rho \cdot Es(g(t - 1) - g^*), & t \geq 0, \\ j'(t) = \eta \cdot (f_v(t) + r \cdot f_p(t)) + \varphi_v(t) + \psi \cdot \varphi_d(t) + \mu \cdot Es(y(t - \tau)) + \\ + \xi \cdot Es(y(t - 1)) - \zeta \cdot j(t - 1), & t \geq 0, \\ y(t) = \phi(t), \quad j(t) = \omega(t), & -\tau \leq t < 0. \end{cases} \quad (6.25)$$

При этом были введены новые параметры, соответствующие использованным ранее в модели динамики гликемии (5.38):

$$\alpha_v = \lambda \cdot \eta, \quad \beta^- = \lambda \cdot \mu, \quad \gamma = \lambda \cdot \xi + \chi. \quad (6.26)$$

В этой новой форме минимальная модель углеводного обмена с эндогенным инсулином в явном виде является детализированным обобщением модели динамики гликемии, что наглядно прослеживается на ее блок-схеме, представленной на рис. 6.6.

Формально модель углеводного обмена в виде (5.25) содержит 14 параметров: α_v , λ , β^\mp , γ , τ , δ , g^* , η , μ , ξ , ζ , r , ψ . Однако, как легко видеть, среди них независимых только 12, как и в модели (5.24). То есть при проведенной модификации модели углеводного обмена размерность задачи идентификации ее параметров не возросла.

Поэтому с учетом сделанных ранее замечаний о параметрах δ , g^* , r и ψ идентифицировать необходимо только 8 из 14 параметров модели (6.25). При этом первое уравнение системы (6.25) совпадает с уравнением (5.38) модели динамики гликемии, идентификацию пяти параметров которой α_v , β^\mp , τ , γ можно провести отдельно согласно методике, описанной в пунктах 2.1.4, 4.4.4 и 5.3.2, которая уже была осуществлена ранее.

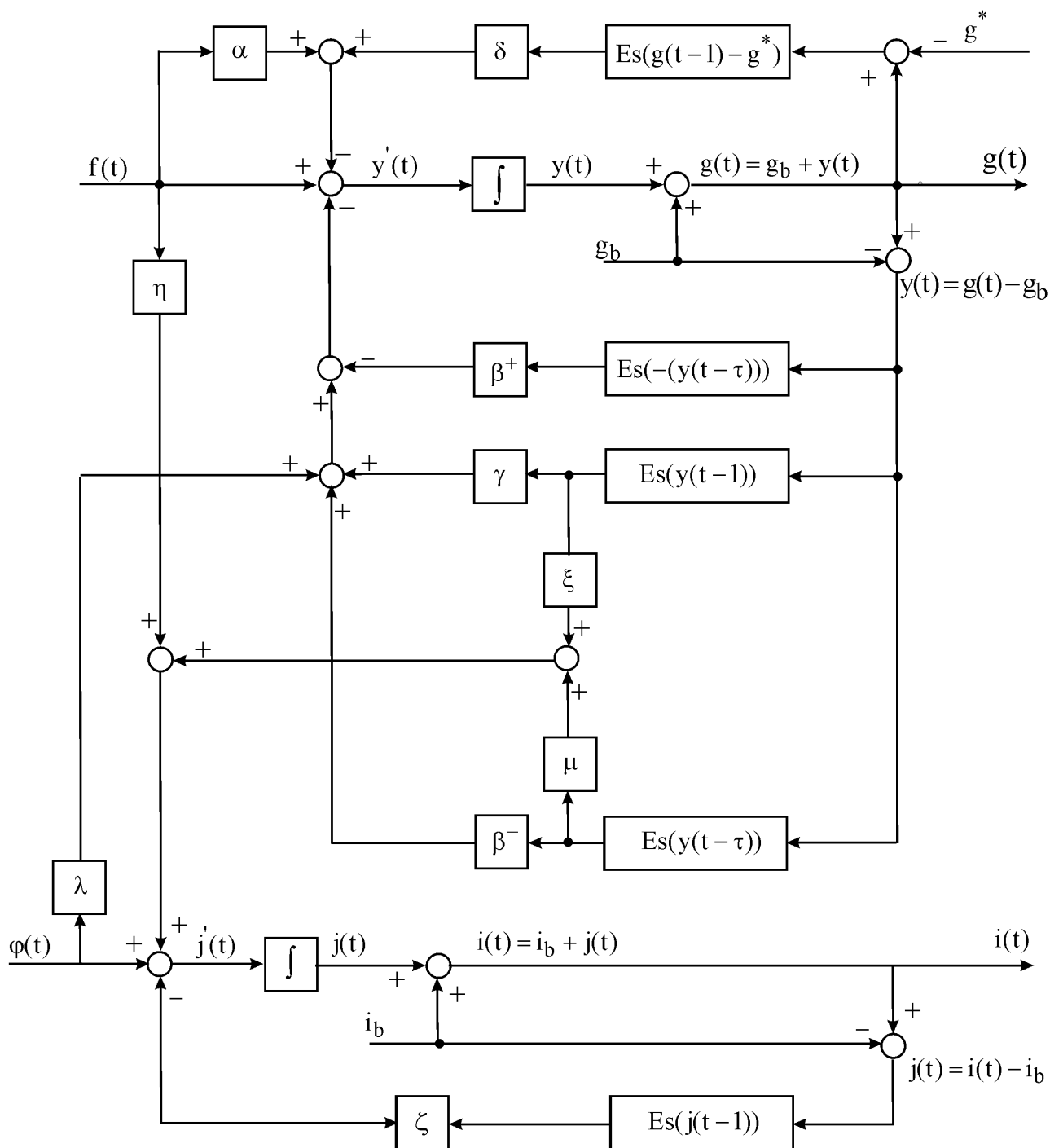


Рис. 6.6. Блок-схема совместного гомеостаза уровней гликемии и инсулинемии на основе автономного гомеостаза уровня гликемии

Новыми для задачи идентификации являются второе уравнение системы (6.25) и его 4 параметра η , μ , ξ , ζ , причем первые два связаны следующим из (6.26) соотношением (6.27):

$$\alpha_v / \eta = \beta^- / \mu = \lambda, \quad (6.27)$$

благодаря чему размерность дополнительной экстремальной задачи сократилась до трех. Поэтому при идентификации значений параметров модели (6.25) по совместным клиническим данным гликемии и инсулинемии в дополнение к полученным ранее значениям параметров модели динамики гликемии (5.38) достаточно было провести идентификацию лишь оставшихся трех параметров второго уравнения.

Проверка физиологической адекватности и настройка модели (6.25), ее идентификация, были проведены по клиническим данным ВТТГ здорового пациента из работы [250] в предположении нормальных справочных значений параметров глюкозурии у него: $g^* = 170 \text{ мг\%}$, $\rho = 0,040 \text{ мин}^{-1}$. Эти данные ранее уже были использованы при идентификации параметров модели динамики гликемии (5.38). В результате проведенной двухэтапной идентификации были получены следующие значения вектора параметров модели \bar{Z} и параметра $\Phi_2(\bar{Z})$ (2.2) невязки расчетных и экспериментальных данных:

$$\begin{aligned} \bar{\alpha}_v &= 0,743, \bar{\beta}^- = 0,0174 \text{ мин}^{-1}, \bar{\gamma} = 0,0354 \text{ мин}^{-1}, \bar{\beta}^+ = 0,0477 \text{ мин}^{-1}, \\ \bar{\tau} &= 23 \text{ мин}, \bar{\eta} = 25,0 \text{ мкЕд} \cdot \text{мг}^{-1}, \bar{\mu} = 0,586 \text{ мкЕд} \cdot (\text{мг} \cdot \text{мин})^{-1}, \\ \bar{\xi} &= 1,108 \text{ мкЕд} \cdot (\text{мг} \cdot \text{мин})^{-1}, \bar{\zeta} = 0,060 \text{ мин}^{-1}, \bar{\lambda} = 0,0297 \text{ мг} \cdot (\text{мкЕд})^{-1}, \\ \bar{\chi} &= 0,0025 \text{ мин}^{-1}, k = \Phi_2(\bar{Z}) = 0,0532. \end{aligned}$$

Представление о хорошей степени близости найденных расчетных значений к соответствующим клиническим данным и о физиологической адекватности модели дают полученное значение параметра невязки расчетных и экспериментальных данных $k = \Phi_2(\bar{Z}) = 0,0532 \approx \approx 5,32 \%$, которое находится в пределах возможной погрешности измерений, очевидное выполнение всех качественных критериев адекватности модели из пункта 2.1.4, а также графики, приведенные на рис. 6.7.

На этом рисунке изображены расчетные кривые временной зависимости гликемии (а)) и инсулинемии (б)), найденные по

соответствующим клиническим данным ВТТГ, которые обозначены символом *.

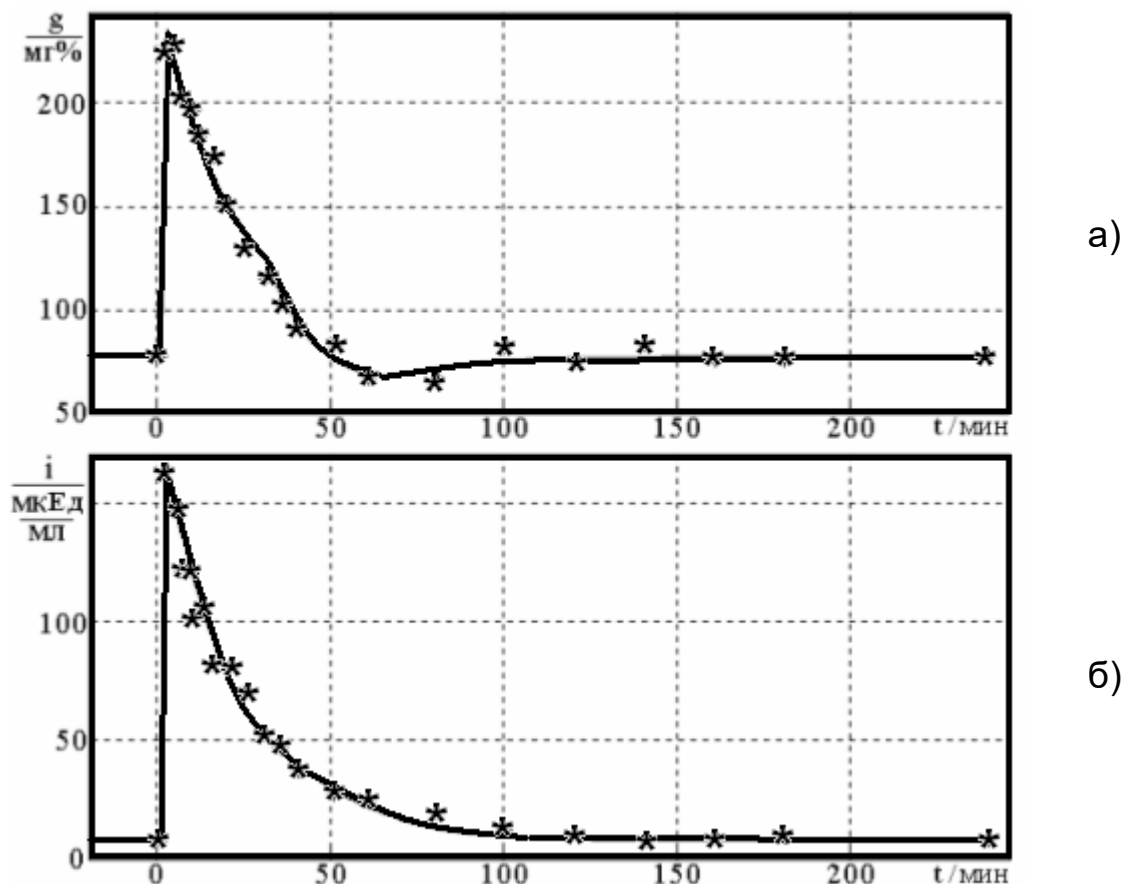


Рис. 6.7. Сравнение с данными ВТТГ пациента расчетных кривых гликемии и инсулинемии модели углеводного обмена (6.24)

Хорошее соответствие результатов модельных расчетов клиническим данным подтверждает физиологическую адекватность моделей (6.24), (6.25). В отличие от предшествующих моделей [93, 208, 250, 272] предложенные в работе модели углеводного обмена (6.24) ((6.25)) впервые воспроизводит в совокупности всю временную зависимость гликемии и инсулинемии при внутривенной глюкозной нагрузке. Кроме того, новая модель углеводного обмена лишена недостатков, присущих моделям предшественников. Она физиологически адекватна по построению, ее параметры имеют конкретный физиологический смысл, при упрощении она сводится к более простым моделям (1.1), (1.2), (5.38). Поэтому только эту модель (6.24) с полным основанием можно назвать минимальной моделью

углеводного обмена. Только на ее основе возможно построение более структурированных и точных, так называемых, интегральных моделей углеводного обмена. Соответственно, наоборот, любая физиологически адекватная интегральная модель углеводного обмена при упрощении должна сводиться к минимальной модели (6.24), что может рассматриваться как один из критериев ее проверки.

6.4. Выводы по шестому разделу

В данном разделе в соответствии с принципом поэтапной декомпозиции в функциональном аспекте проведено углубление структуризации математической модели динамики гликемии, представляющее значительный научный и прикладной интерес. Его основные результаты можно сформулировать в виде следующих выводов:

1. Построена физиологически адекватная математическая модель всасывания глюкозы в кишечнике человека. Ее параметры имеют физиологический смысл и могут быть использованы как диагностические при обследовании на мальабсорбцию. Совместно с предложенной в работе моделью динамики гликемии она образует комплекс, позволяющий выявить латентные гормональные и энтеральные нарушения в регуляции углеводного обмена.

2. Предложена простая физиологически адекватная математическая модель гомеостаза инсулинемии. Она позволяет проводить диагностику состояния инсуляторного аппарата пациента по данным измерений инсулинемии.

3. Предложена модель углеводного обмена не с гипотетическим, а с действительным характером взаимосвязи динамики гликемии и инсулинемии при любом характере внешней глюкозной и инсулиновой нагрузки. Ее применение для ранней диагностики СД2 позволяет дифференцировать вызывающие его факторы: недостаточную секрецию инсулина поджелудочной железой и инсулинорезистентность тканей.

Раздел 7. Практическая реализация математического моделирования гомеостатической системы углеводного обмена

Данный последний раздел работы посвящен вопросам практической реализации ее теоретических результатов. Эффективное решение в предыдущих ее разделах методологической проблемы математического моделирования сложных гомеостатических систем, предложенные новые виды математических моделей, проведенное усовершенствование методов и средств математического компьютерного моделирования, вычислительных методов позволили разрешить также и актуальные практические медицинские вопросы диагностики и терапии заболеваний, связанных с нарушениями в регуляции физиологических гомеостатических систем в организме человека.

Все представленные в работе математические модели гомеостатической регуляции: динамики гликемии, гомеостаза инсулина, всасывания глюкозы в кишечнике и углеводного обмена, имеют непосредственный интерес для клинической практики и могут быть использованы для построения на их основе биотехнической системы автоматизированной диагностики и терапии соответствующих заболеваний. По различным обстоятельствам уровень разработки этих довольно многочисленных практических приложений теоретических результатов работы оказался неоднородным.

Так в начальном виде он представлен принципиальной возможностью применения математических моделей динамики гликемии и углеводного обмена в урологии при исследовании глюкозурии и реабсорбции глюкозы в почках. Сугубо теоретически проанализированы возможности повышения уровня дифференциальной диагностики сахарного диабета на основе модели углеводного обмена. Несколько глубже продемонстрирована возможность компьютерного модельного расчета режимов инсулинотерапии конкретного пациента и построения автоматизированной биотехнической системы диагностики и терапии сахарного диабета. Еще серьезней, с получением патента Украины на способ диагностики [201], клинические приложения разработаны для исследования нарушений функции всасывания глюкозы в кишечнике.

Наконец, самого высшего уровня практического применения теоретических результатов – реального внедрения в клиническую работу на основе полученных патентов Украины [199; 200] и проверки на обширных клинических данных, пока удалось достигнуть лишь для способа ранней диагностики СД2 (точнее для диагностики НТГ) с помощью компьютерной модельной обработки гликемических данных глюкозотолерантных тестов. Эта разработка уже реализована в клинической практике в ряде медицинских учреждений Украины.

7.1. Новый способ ранней диагностики СД2 методами компьютерного математического моделирования на основе данных глюкозотолерантных тестов

Долгое время состояние пациента с НТГ рассматривалось как "преддиабет", то есть считалось, что в дальнейшем оно обязательно развивается в СД2. Хотя недавно было выяснено, что это не совсем так [204], в первом приближении раннюю диагностику СД2 допустимо отождествлять с диагностикой НТГ.

Принципиальная возможность проведения диагностики СД2 по значениям параметров модели динамики гликемии, индивидуализированной для обследуемого пациента при компьютерной обработке гликемических данных проведенного у него глюкозотолерантного теста была уже выяснена ранее, в пятом и шестом разделах работы. Однако непосредственная реализация такой диагностики в традиционной клинической практике и в виде биотехнической системы требует разрешения ряда сопутствующих вопросов, которым будет посвящен этот подраздел. Они возникли в связи с принципиально новым характером предлагаемых диагностических параметров, за исключением базальной гликемии g_b , и необходимостью разработки по ним ранее отсутствовавших соответствующих критериев. Кроме того, для достижения эффективности диагностики по совокупности значений нескольких параметров целесообразно ее поэтапное проведение с предельно возможной минимизацией их численности на первом шаге и учетом из них лишь главных, определяющих. Нуждается в разрешении также и вопрос о минимальном составе клинических данных, необходимом для

проведения эффективной диагностики, который целесообразно рассмотреть первым.

7.1.1. Минимизация объема клинических испытаний на пациенте без снижения качества идентификации модели и диагностических рекомендаций

Для проведения диагностики СД2 по значениям параметров модели динамики гликемии (5.38) необходима идентификация их значений по клиническим гликемическим данным пациента. Их получение в настоящее время требует инвазивной, то есть нарушающей целостность организма, процедуры с кровью, которая не только обременительна для пациента, но также создает определенную опасность внесения ему инфекции. Для сведения к минимуму численности взятия проб крови, надо выяснить оптимальный состав набора клинических данных глюкозотолерантного теста, достаточного для проведения эффективной идентификации параметров модели динамики гликемии.

Для решения этой задачи, взаимосвязанной с описанной ранее в пунктах 4.4.4 и 5.3.2 глубокой проверкой адекватности модели, необходимы подробные измерения гликемии в процессе проведения глюкозотолерантных тестов, которые были получены в последнее время в дальнем зарубежье [250; 270; 272]. На основе этих достаточно полных гликемических данных путем прямого поиска с привлечением общих представлений были найдены минимальные репрезентативные выборки из них в случаях ВТТГ и ПТТГ.

Репрезентативность выборки из полного набора клинических данных оценивалась по разности значений параметра адекватности (2.5) их представления моделью при идентификации ее параметров по этой выборке и по всему их набору, а также по отличию значений параметров модели, полученных в этих двух случаях. В качестве критериев репрезентативности использовались достаточные малости этих величин и визуальная близость соответствующих расчетных гликемических кривых.

При ВТТГ с учетом типичного вида гликемической кривой с максимумом на второй – четвертой минуте, достижения ею базального значения не ранее пятидесятой минуты, с возможной последующей

гипогликемической фазой длительностью до 60 – 120 минут, в процессе многочисленных экспериментов была найдена следующая репрезентативная выборка гликемических данных: базальное значение, а также значения через 2, 4, 30, 50, 100 и 180 минут от начала теста. Хорошая степень ее репрезентативности следует из сопоставления практически совпадающих значений (4.21) – (4.23) координат вектора параметров модели, идентифицированной по всем клиническим данным и по указанной выборке.

В случае острой необходимости в проведении ВТТГ и технической возможности его выполнения выясненный оптимальный состав его гликемических данных позволит резко сократить численность обременительных для пациента измерений гликемии до практически приемлемого значения.

Аналогично было проведено нахождение оптимального состава гликемических данных ПТТГ, репрезентативно представляющего всю клиническую гликемическую кривую теста, используя его подробные клинические данные из работы [270]. Полученная в результате выборка данных теста: натощак, через полчаса, час, два, три и пять часов после приема глюкозной нагрузки, как наглядно видно из выражений (5.25), (5.26) и соответствующего рис. 5.9, обеспечивает практически столь же хорошую индивидуализацию параметров модели (5.13), (5.14), (5.16), как и весь набор из 22, часто измеренных данных.

Поскольку при диагностике нарушений регуляции углеводного обмена типа СД2 определяющими являются значения параметров α , β^- , которые характеризуют секрецию инсулина и его восприимчивость тканями, а значение параметра β^+ , описывающего контррегуляторные процессы, в первом приближении несущественно, для идентификации модели можно ограничиться обычно применяемыми в клинике четырьмя данными: g_0 , g_{30} , g_{60} и g_{120} либо пятью: g_0 , g_{30} , g_{60} , g_{120} и g_{180} .

Проведенные численные модельные эксперименты показали, что в случае исключения из этого набора значений g_{30} и g_{60} в соответствии с рекомендациями ВОЗ 1985 г, тем более только по базальной гликемии g_0 согласно рекомендациям ВОЗ 1999 г. однозначную идентификацию значений параметров модели динамики гликемии осуществить невозможно.

7.1.2. Компьютерно-модельная ранняя диагностика СД2 (диагностика НТГ) на основе данных ВТТГ

Известно, что явный диабет сопровождается очевидными признаками и не нуждается в какой-либо специальной диагностике. Она необходима только для его латентных форм. Известно также, что СД1, возникающий резко, внезапно не имеет латентной формы. Если и есть у пациента какая-либо предрасположенность к СД1, которую пока не умеют объективно выявлять, такое состояние нельзя назвать его латентной формой, так как оно не имеет никаких признаков диабета и не приводит к типичным для него осложнениям.

Совершенно иначе обстоит дело с СД2, который развивается медленно, постепенно и долго находится в латентной форме, которая наглядно себя никак не проявляет, однако сопровождается присущими диабету поздними сосудистыми и неврологическими осложнениями. Эту латентную форму СД2 обычно выявляют у пациента апостериорно по наличию у него такой степени развития типичных поздних осложнений диабета, которая достигается лишь за несколько предшествующих лет. Такое положение обусловлено тем, что в настоящее время не существует эффективной ранней диагностики СД2 и его латентную форму не удастся распознать даже лабораторными методами. Вернее, по гликемическим данным ВТТГ или ПТТГ более-менее успешно, применяя экспертный метод, можно выявить НТГ – состояние, которое сопровождается теми же поздними сосудистыми и неврологическими осложнениями, однако отличается от принципиально неизлечимого диабета тем, что может либо нормализоваться, либо развиваться в его явную форму [204].

Имеются общепринятые вполне точные количественные представления по базальному уровню гликемии о верхней границе НОРМЫ и нижней границе СД, внесенные в рекомендации ВОЗ и в эндокринологические справочники. Критерии выявления НТГ помимо относительно объективных составляющих (изменяющихся по мере их использования: рекомендации ВОЗ 1985 г. [187] – по базальному уровню гликемии и спустя 2 часа после глюкозной нагрузки ПТТГ, рекомендации ВОЗ

1999 г. [251] – только по базальному уровню гликемии [табл. Б.3, Б.4])

имеют во многом условно-субъективный характер в связи с использованием каждым врачом на интуитивном уровне остальных данных ПТТГ, не вошедших в рекомендации ВОЗ.

Поэтому выбор критериев предлагаемой автоматизированной диагностики состояния пациентов на НОРМУ, НТГ и СД2 по значениям трех параметров модели динамики гликемии был проведен с учетом всех общепринятых представлений в процессе длительного экспериментального моделирования и многочисленных клинических испытаний, проведенных в Институте проблем эндокринной патологии АМН Украины с участием авторов.

Хотя в настоящее время ВТТГ практически не имеет клинического значения разработку нового способа ранней диагностики СД2 методами компьютерного математического моделирования с методологической точки зрения целесообразно было начать с обработки его данных и лишь затем на основе полученных результатов перейти к более сложному анализу измерений гликемии при широко используемом ПТТГ.

Как выяснено в пункте 5.2.3, расчетная гликемическая кривая ВТТГ практически взаимно однозначно определяется значениями параметров g_b , α_v , β^- , γ , β^+ , δ , g^* и τ математической модели динамики гликемии (5.5). Они имеют физиологический смысл и при настройке модели по клиническим данным пациента несут новую информацию о состоянии системы углеводного обмена у него, которую можно использовать для диагностики СД2. Очевидная многочисленность этих параметров с необозримым множеством комбинаций их значений приводит к практической невозможности их диагностической дифференцировки и необходимости поэтапности этого процесса.

Сначала из всех параметров модели (5.5) целесообразно выделить и использовать лишь небольшое число наиболее важных из них, определяющих в главном форму гликемической кривой и состояние системы регуляции уровня гликемии. В дальнейшем, при необходимости уточнения диагностики можно постепенно добавлять к ним остальные параметры.

Базальный уровень гликемии g_b , изменение значения которого вертикально смещает гликемическую кривую в целом, несомненно, является важнейшей интегральной характеристикой состояния системы регуляции углеводного обмена у пациента. Его увеличение, имеющее

компенсаторный и необратимый характер повышения глюкозного снабжения тканей за счет пассивной диффузии при недостаточной функции активного инсулинового механизма является следствием запущенных менее серьезных нарушений в механизме регуляции уровня гликемии, которые, как известно, могут нормализоваться даже спонтанно [204].

Эти нарушения описываются отклонениями значений остальных параметров модели динамики гликемии от их нормальных величин. Наиболее значимым из них является параметр α_v , определяющий первую острую фазу секреции инсулина поджелудочной железой и ее восприимчивость тканями, а также всю алиментарную гипергликемию, в частности максимальный ее подъем.

Остальные параметры уже не имеют такого глобального влияния на всю гликемическую кривую, однако каждый из них является главным на каком-либо ее отдельном участке. Наиболее информативным для диагностики СД является спадающий участок гликемической кривой ВТТГ, где демонстрируется возможность и эффективность системы регуляции уровня гликемии пациента в утилизации избыточной глюкозы. Он характеризуется, в основном, параметрами модели β^- , γ , ρ и g^* (начало его определяется в основном значениями параметров γ , ρ и g^* , а конец – значением параметра β^-). При этом параметры δ и g^* , описывающие глюкозурию, в первом приближении можно считать константами: $g^* = 170 \text{ мг\%}$, $\rho = 0,040 \text{ мин}^{-1}$ (Б.5) и исключить из числа первоочередных диагностических параметров.

Благодаря этому спадающий участок гликемической кривой ВТТГ определяется уже только двумя одинаковыми по размерности и подобными по характеру параметрами γ и β^- . Их физиологический смысл состоит в описании второй фазы секреции инсулина и возможной резистентности тканей к нему. При этом параметр γ соответствует ее безинерционной, а β^- – ее инерционной составляющим. Поэтому интегрально описывая весь спадающий участок гликемической кривой ВТТГ в первом приближении допустимо и целесообразно их объединение, возможно, в виде простой суммы: $\beta = \beta^- + \gamma$.

Что касается оставшихся параметров τ и β^+ , их изменение не оказывает существенного влияния на вид спадающего участка гликемической кривой ВТТГ. Поэтому их также допустимо исключить из первоочередного набора диагностических параметров предлагаемой диагностики СД2, полагая их значения такими, которые они имеют в норме: $\tau = 36 \text{ мин}$, $\beta^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}$ (5.20).

В результате проведенного анализа из всего множества параметров математической модели динамики гликемии при ВТТГ (5.5) на первом этапе диагностики СД2 предлагается использовать лишь три: g_b , α_v и β .

Несмотря на относительный и условно-субъективный характер дифференциации гликемических состояний пациента на НОРМУ, НТГ и СД имеютя вполне точные количественные представления об отделяющих их границах (рис. 7.1) [99, 100, 102, 110].

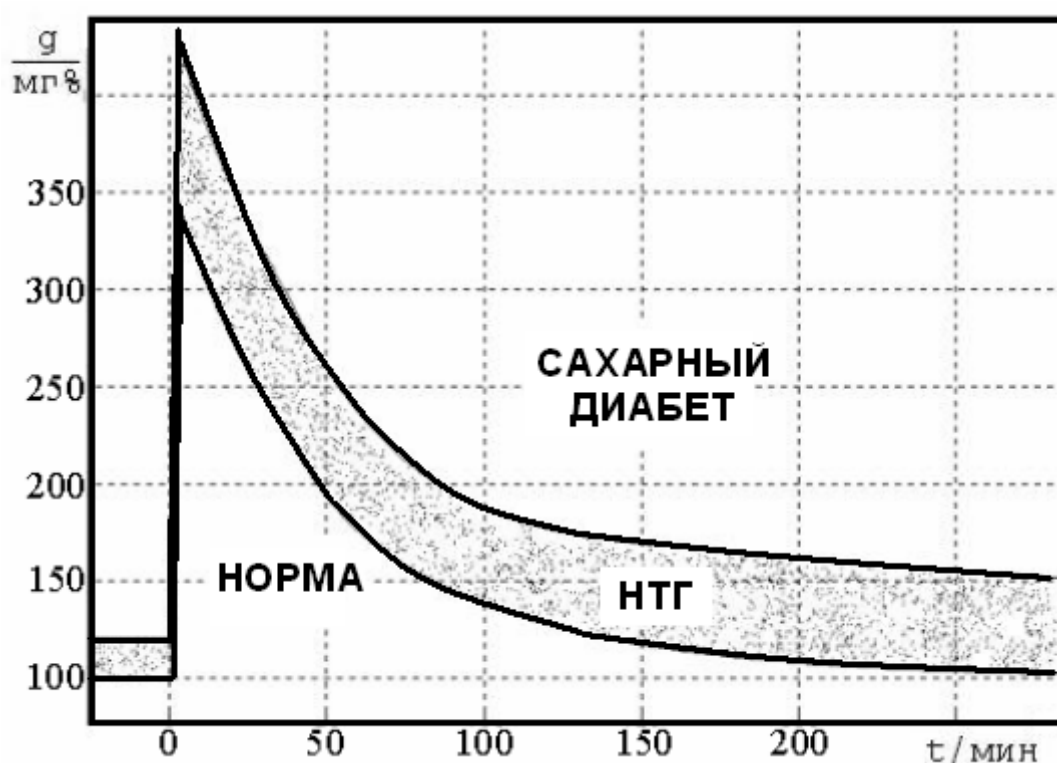


Рис. 7.1. Эмпирическое дифференцирование гликемических состояний пациента по данным ВТТГ

Определение значений параметров g_b , α_v и β , соответствующих этим граничным гликемическим кривым на рис. 7.1, позволило

предложить следующие критерии диагностики состояния механизма регуляции углеводного обмена у пациента, представленные в табл. 7.1. В ней для сравнения приведены также критерии действующей системы диагностики СД Конарда по гликемическим данным ВТТГ [99, 100, 102, 110]. При этом для удобства, как это принято в эндокронологии, значения параметров q и β даны в %, то есть с умножением на 100; значения гликемии приведены в $мг\%$, размерность параметров q и β – $мин^{-1}$, параметр α_v – безразмерный).

Отдаленными аналогами предлагаемой новой системы диагностики СД на основе параметров математической модели динамики гликемии (5.5) являются признанная медиками система диагностики СД, опирающаяся на модель В. Конарда [255], и система диагностики СД Бергмана – Кобелли [272]. Преимущества новой системы диагностики перед ними очевидны.

Таблица 7.1

Сравнение критериев действующей и новой систем диагностики СД и НТГ, основанных на анализе гликемических данных ВТТГ

Диагноз	Системы диагностики			
	Конарда	Предлагаемая новая		
	Параметр	Параметры		
	q в %	g_b	α_v	β в %
НОРМА	$> 1,2$	60 – 100	$> 0,65$	$> 1,50$
НТГ	1,0 – 1,2	100 – 120	0,60 – 0,65	0,40 – 1,50
СД	$< 1,0$	> 120	$< 0,60$	$< 0,40$

Действительно, система диагностики СД на основе математической модели динамики гликемии (5.5) является обобщением и совершенствованием системы диагностики диабета, предложенной В. Конардом. При этом параметр β в ней аналогичен параметру q В. Конарда. Обобщение состоит в использовании базальной гликемии g_b – общепризнанно важнейшей характеристики углеводного обмена и во введении совершенно нового параметра α_v , характеризующего величину максимального подъема гликемической кривой, что ранее никем не описывалось. Это увеличение числа диагностических

параметров повысило точность и гибкость новой системы диагностики СД.

В табл. 7.2 для сравнения представлены результаты диагностики СД четырех пациентов по гликемическим данным ВТТГ, приведенным в работах [250, 272], с помощью этих двух систем диагностики (размерность гликемии g_b – мг%, q и β – мин⁻¹, параметр α_v – безразмерный).

Для всех четырех пациентов по обеим системам диагностики получен один и тот же результат: НОРМА.

В диагностике СД, основанной на параметрах модели Бергмана – Кобелли, так же, как и у В. Конарда, используется гликемическая информация ВТТГ только на спадающем участке гликемической кривой. Физиологическая неадекватность этой модели, искусственность введения диагностических параметров, которые не имеют ясного физиологического смысла, не связаны и несопоставимы ни с параметром q системы диагностики СД по модели В. Конарда (1.1), ни с самой динамикой гликемии, не позволяют проведение содержательного сопоставления с ней модели динамики гликемии (5.5) и новой системы диагностики СД.

Таблица 7.2

Сравнение результатов диагностики СД по системам диагностики Конарда и новой при анализе гликемических данных ВТТГ

№ п/п	Системы диагностики					
	Конарда		Предлагаемая новая			
	Параметр	Диагноз	Параметры			Диагноз
	q в %		g_b	α_v	β в %	
1	2,0	НОРМА	88	0,77	4,69	НОРМА
2	1,9	НОРМА	87	0,67	4,74	НОРМА
3	2,3	НОРМА	78	0,74	5,28	НОРМА
4	2,9	НОРМА	82	0,62	5,82	НОРМА

Аналогичные между собой параметры q и β по-разному характеризуют близость-удаление состояния диагностируемой системы регуляции уровня гликемии от соответствующей диагностической границы. Например, у пациента с номером 1

значение параметра q больше, чем у пациента с номером 2, а соотношение в величинах параметра β у них обратное. Аналогичная ситуация наблюдается и при сопоставлении пациентов с номерами 3 и 4.

Известно, что диагностика СД по параметру q Конарда не позволяет дифференцировать состояния внутри гетерогенного класса с НТГ, а допускает лишь статистический прогноз: в течение 7 лет это состояние у пациента может равновероятно остаться прежним, спонтанно нормализоваться либо перейти в СД2 [204]. Можно ожидать, что проведение диагностики НТГ по различным сочетаниям значений 3 параметров g_b , α_v и β (в перспективе к ним можно добавить еще и параметры τ и β^+ , а также различать отдельно значения параметров β^- и γ) даст возможность объективно идентифицировать пока неразличаемые диагностические случаи. Практически проверить, насколько значимы те или иные отклонения величин новых диагностических параметров от их нормальных значений в смысле перспективы нормализации данного состояния с НТГ либо перехода его в СД, возможно лишь в процессе многолетних клинических наблюдений за развитием данного заболевания и его осложнений у обследуемых пациентов.

7.1.3. Компьютерно-модельная ранняя диагностика СД2 (диагностика НТГ) на основе данных ПТТГ

То, что гликемические значения ПТТГ в отличие от случая ВТТГ напрямую не связаны с состоянием системы регуляции уровня гликемии у обследуемого пациента и непосредственно непригодны для его объективной количественной диагностики, уже давно выяснено эмпирически [99, 100, 102, 110, 165]. Помехой являются неконтролируемые энтеральные факторы, которые до последнего времени не позволяли извлечь полезную диагностическую информацию из данных ПТТГ. Поэтому в рекомендациях ВОЗ 1980 – 1985 гг. большинство данных ПТТГ, в частности, наиболее характерные особенности его гликемической кривой при ее алиментарном подъеме – его максимальная величина и соответствующий момент времени были исключены из диагностических параметров. Были оставлены лишь

базальное значение гликемии g_b и ее значение g_{120} на 120 минуте, которое, как установлено чисто опытным путем, обычно уже не зависит от функции всасывания. Однако, это гликемическое значение в конце теста оказалось низко информативным, как в случае нормального всасывания, повторяя базальную гликемию, так и при мальабсорбции, когда оно отличается от базального значения, но зависит от функции всасывания. В связи с этим в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ 1999 г. [251], при ранней диагностике СД2 не следует проводить ПТТГ, а достаточно ограничиться лишь измерением базального уровня гликемии. За неимением других клинических возможностей по проведению объективной ранней диагностики СД2 на основе лабораторных данных рекомендации ВОЗ 1999 г., по сути, означают отказ от ранее предпринимавшихся таких попыток.

Несмотря на это эндокринологи продолжают проводить достаточно подробный ПТТГ, данные которого они используют в экспертной интуитивной диагностике СД2. При этом на основе большого клинического опыта им удастся более тонкая и точная ранняя диагностика СД2, чем по рекомендациям ВОЗ-85. Однако, эта экспертная диагностика, наиболее достоверная и определенная среди имеющихся в настоящее время способов, уже не удовлетворяет медиков. В связи с ее субъективной статистической основой и недостатком новых объективных показателей она исчерпала свои возможности по повышению качества и степени дифференциации при применении к конкретному пациенту. Поэтому, в принципе возможная автоматизация экспертной диагностики на основе моделирования интеллектуальной интуитивной деятельности врача искусственными компьютерными нейронными сетями [185] и ее интеграция в биотехническую систему на данном этапе без усиления объективной составляющей диагностики вряд ли целесообразна.

Очевидно, что в случае учета и устранения энтеральных помех в данные ПТТГ по методике, изложенной в пункте 5.3.1, из них будет получена та же диагностическая информация, что и при проведении ВТТГ, описываемая теми же параметрами g_b и β с заменой параметра α_v на аналогичный ему α_p . При этом анализ результатов проведенной компьютерной модельной обработки многочисленных клинических данных ПТТГ пациентов в норме и при НТГ подтверждает целесообразность

введения интегрального диагностического параметра β и предложенных в табл. 7.1 критериев по нему.

Действительно, для дифференциальной диагностики состояния системы регуляции углеводного обмена представляет большой интерес информация о каждом из процессов, описываемых параметрами β^- и γ . Однако, как следует из физиологических данных, на основе которых построена модель (5.38), соответствующие процессы в определенном смысле дополняют и могут компенсировать недостаточность друг друга. Поэтому в первом приближении диагностическое значение имеет не величина каждого из параметров β^- и γ в отдельности, а их некоторое интегральное представление, в простейшем виде – обычная сумма.

Учесть и устранить вклад в гликемические данные проведенного ПТТГ функции всасывания глюкозы в кишечнике при отсутствии ее патологии, что является типичным для пациента эндокринологической клиники, можно используя ее нормальный усредненный вид (5.14), (5.16). В общем случае, в частности при подозрении на мальабсорбцию, для нахождения индивидуального вида функции всасывания у пациента необходимо дополнительно провести у него ВТТГ.

Таким образом, в настоящее время в клинической практике ранней диагностики СД2 параллельно используются два способа, оба на основе анализа гликемических данных ПТТГ, оба не удовлетворяющие эндокринологов, отчасти дополняющие друг друга и не позволяющие их применение в составе биотехнической системы диагностики: объективной в соответствии с рекомендациями ВОЗ-85 и субъективной экспертной. Поэтому при выяснении диагностических возможностей предлагаемого нового метода распознавания латентных форм СД2 необходимы сопоставление и сравнительный анализ результатов, полученных на одних и тех же пациентах как этим методом, так и обоими традиционными способами, применяемыми в клинике. При этом, хотя действительно объективным критерием правильности ранней диагностики является последующее развитие состояния пациента, что требует многолетних дальнейших наблюдений над ним, для целесообразного упрощения анализа в первом приближении допустимо считать диагноз, поставленный высококвалифицированным экспертом, истинным и брать его в качестве необходимого критерия.

На рис. 7.2 изображены граничные гликемические кривые, отделяющие НТГ от НОРМЫ и СД при проведении ПТТГ согласно критериям ВОЗ 1985 г. [99, 100, 102, 110].

Определив значения параметров модели, соответствующие этим граничным гликемическим кривым, можно предложить, аналогично предыдущему с ВТТГ в пункте 7.1.2, следующие критерии диагностики состояния механизма регуляции углеводного обмена у пациента на основе данных ПТТГ, приведенные в табл. 7.3. Для удобства сравнения в этой же таблице даны критерии диагностики СД и НТГ по системе диагностики ВОЗ 1985 г., которая до сих пор используется в Украине (размерность гликемии g_b , g_{120} – мг%, β – мин⁻¹, параметр α – безразмерный).

Параметры g_b и β в этой таблице имеют не только тот же смысл, что и в случае ВТТГ (табл. 7.1), но также и те же значения для каждого пациента, соответственно и диагностические границы НОРМЫ, НТГ и СД по ним также сохраняются.

Иначе обстоит дело с параметром α . Он характеризует инсулинзависимую утилизацию глюкозы тканями, которая обусловлена интенсивностью поступления в кровь экзогенной глюкозы и соответствует известной первой острой фазе секреции инсулина поджелудочной железой. Как известно, при ПТТГ она усиливается за счет действия гастроэнтерального гормона [178].

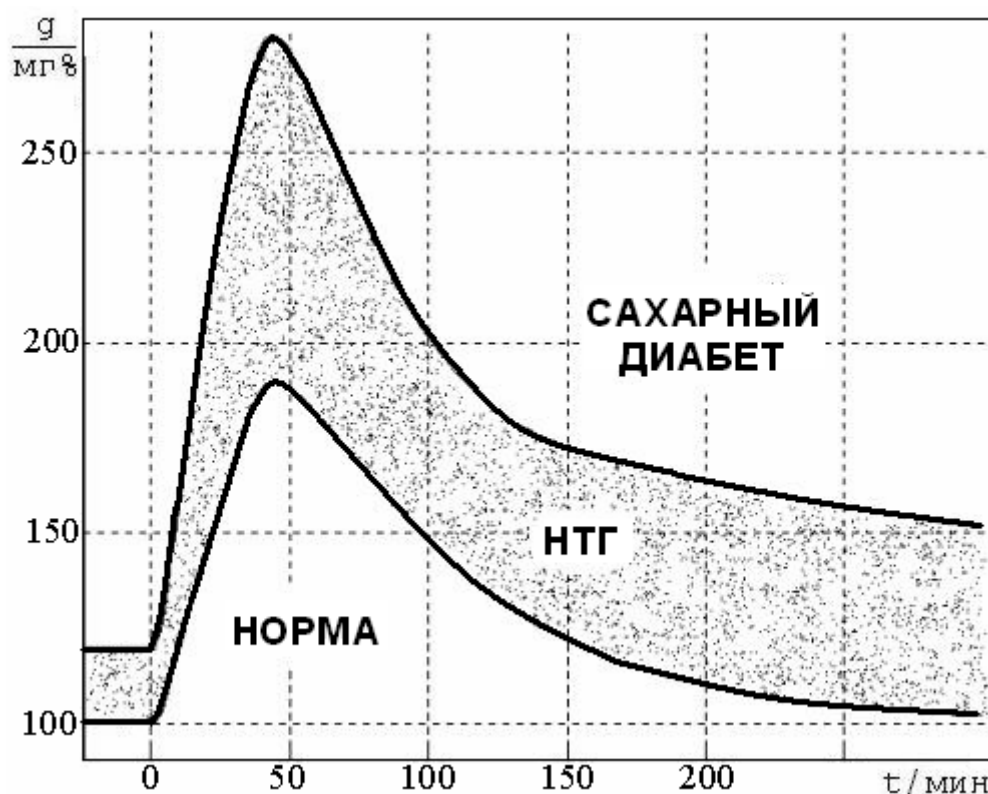


Рис. 7.2. Эмпирическое дифференцирование гликемических состояний пациента по данным ПТТГ

Таблица 7.3

Сравнение критериев действующей и новой систем диагностики СД и НТГ, основанных на анализе гликемических данных ПТТГ

Диагноз	Системы диагностики				
	ВОЗ, 1985 года		Предлагаемая новая		
	Параметры		Параметры		
	g_b	g_{120}	g_b	$\alpha = \alpha_p$	β в %
НОРМА	60 – 100	< 140	60 – 100	> 0,92	> 1,50
НТГ	100 – 120	140 – 200	100 – 120	0,85 – 0,92	0,40 – 1,50
СД	> 120	> 200	> 120	< 0,85	< 0,40

Поэтому, как установлено ранее в пункте 5.3.1, при идентификации параметров модели динамики гликемии по данным ПТТГ какого-либо пациента для параметра α получается значение примерно в полтора раза большее, чем в случае его нахождения по данным ВТТГ. При этом, соответственно изменяются и диагностические границы по нему.

7.2. Проверка эффективности нового метода ранней диагностики СД (диагностики НТГ), ее достоверность

7.2.1. Выяснение эффективности и достоверности обнаружения НТГ по рекомендациям ВОЗ 1985 г. и по новому методу

Сравнение диагностических возможностей в определении латентных форм СД2 объективными системами диагностики ВОЗ 1985 г. и предлагаемой новой было проведено на пациентах, для которых опытный эндокринолог поставил экспертный диагноз НТГ (табл. В.2, табл. 7.4).

Таблица 7.4

Клинические данные ПТТГ 10 пациентов с экспертным диагнозом НТГ и результаты их компьютерной модельной обработки

№ п/п	Гликемические данные g в моменты времени (мин)						Значения параметров модели и параметра адекватности					
	0	30	60	120	180	240	α	$\beta^- \%$	$\gamma \%$	$\beta^+ \%$	τ	$k \%$
1	76	154	135	88	79	76	0,897	0	2,93	0	41	1,42
2	83	131	117	92	81	84	0,936	0	3,13	0	47	1,49
3	106	184	213	134	106	107	0,921	1,01	0	0,55	54	2,67
4	88	163	177	115	86	89	0,922	0,751	0,743	0	50	1,58
5	70	135	149	87	71	72	0,931	1,11	0,442	0	26	1,49
6	88	127	113	99	88	90	0,949	0	3,06	0	55	1,78
7	80	153	167	124	79	83	0,928	0,692	0,611	0	60	2,66
8	88	96	96	88	88	89	0,991	0,844	1,46	3,82	41	0,344
9	81	117	113	96	81	82	0,958	0	1,91	0	43	1,47
10	88	124	124	92	88	90	0,958	0,502	1,69	32,78	53	0,971

Эти исследования представляют значительно больший практический и методологический интерес, чем диагностика состояния системы регуляции углеводного обмена у здоровых пациентов, при

обработке данных ВТТГ или ПТТГ, где можно сравнивать и обсуждать лишь степень близости-удаления состояния обследуемого пациента от границы с НТГ.

С этой целью была проведена компьютерная модельная обработка гликемических данных ПТТГ 100 пациентов эндокринологической клиники Института проблем эндокринной патологии АМН Украины с экспертным диагнозом НТГ. Для иллюстрации в табл. 7.4 приведены данные

(в мг%) первых десяти из этих пациентов и результаты проведенной по ним параметрической идентификации модели (5.13), (5.14), (5.16) в виде значений параметров α , β^- , γ , β^+ , τ (параметры α , $k = \Phi(\bar{Z})$ – безразмерные, размерность параметров β^- , γ , β^+ – мин^{-1} , τ – мин). Полностью эта таблица приведена в Приложении В (табл. В.2).

Значения параметров персонифицированной для пациента модели в табл. 7.4 характеризуют уже только состояние нейрогормональной регуляции уровня гликемии у него и прямо не связаны с его данными ПТТГ, по которым они были идентифицированы.

Результаты дифференциальной диагностики состояния системы регуляции углеводного обмена у обследованных пациентов из табл. 7.4, проведенной в соответствии с рекомендациями ВОЗ-85 по параметрам g_b , g_{120} и по новой системе диагностики с параметрами g_b , α , β , представлены в табл. 7.5, в которой для краткости НОРМА обозначена как N, символ $\forall N$ означает НОРМУ по всем параметрам.

При этом в одной и в другой системах диагностики возможны варианты диагнозов: полная НОРМА, полное НТГ (по всем параметрам) и НТГ по одному или по двум параметрам при НОРМЕ по остальным. Для удобства, чтобы диагноз принимал лишь два значения: НОРМА и НТГ в обеих системах диагностики СД, в первом приближении целесообразно было разные варианты с НТГ объединить в один интегральный класс – НТГ (табл. 7.6).

При этом все 100 обследованных пациентов с экспертным диагнозом НТГ распределяются по 4 группам в соответствии с различными сочетаниями диагнозов НОРМА и НТГ в двух системах диагностики (табл. 7.7).

Таблица 7.5

Дифференцирование состояний 10 пациентов с экспертным диагнозом НТГ по значениям параметров рекомендаций ВОЗ-85 и новой системы диагностики СД

№ п/п	Система диагностики						
	ВОЗ, 1985 года			Предлагаемая новая			
	Значения параметров		Диагноз по параметрам	Значения параметров			Дифференциальный диагноз по параметрам
	g_b	g_2		g_b	α	β %	
1	76	88	$\forall N$	76	0,897	2,93	$g_b, \beta - N; \alpha - \text{НТГ}$
2	83	92	$\forall N$	83	0,936	3,13	$\forall N$
3	106	134	$g_b - \text{НТГ}, g_2 - N$	106	0,921	1,01	$g_b, \beta - \text{НТГ}; \alpha - N$
4	88	115	$\forall N$	88	0,922	1,49	$g_b, \alpha - N; \beta - \text{НТГ}$
5	70	87	$\forall N$	70	0,931	1,55	$\forall N$
6	88	99	$\forall N$	88	0,949	3,06	$\forall N$
7	80	124	$\forall N$	80	0,928	1,30	$g_b, \alpha - N; \beta - \text{НТГ}$
8	88	88	$\forall N$	88	0,991	2,30	$\forall N$
9	81	96	$\forall N$	81	0,958	1,91	$\forall N$
10	88	92	$\forall N$	88	0,958	2,19	$\forall N$

Как следует из материалов этой таблицы, результаты диагностики по рекомендациям ВОЗ-85 и по предлагаемому новому способу значительно различаются. Отвлекаясь от порядковых номеров пациентов, попавших в эти группы, и учитывая лишь их численность, табл. 7.7 удобно преобразовать в табл. 7.8 частот распределения.

Как видно из табл. 7.8 диагнозы по двум системам диагностики совпадают (НТГ-НТГ либо НОРМА-НОРМА) лишь примерно в 2/3 числа случаев обследования пациентов и более чем в трети случаев различаются. При этом 37 пациентов попало в группу с диагнозом НОРМА по рекомендациям ВОЗ-85 и НТГ по новому способу, а обратное соотношение диагнозов (НОРМА по новому способу и НТГ по ВОЗ-85) вовсе не наблюдается.

Таблица 7.6

Дифференцирование состояний 10 пациентов с экспертным диагнозом НТГ по двум диагнозам НОРМА и НТГ в соответствии с рекомендациями ВОЗ-85 и новой системы диагностики

№ п/п	Система диагностики						
	ВОЗ, 1985 г			Предлагаемая новая			
	Значения параметров		Интегральный диагноз	Значения параметров			Интегральный диагноз
				g_b	α	β %	
1	76	88	НОРМА	76	0,897	2,93	НТГ
2	83	92	НОРМА	83	0,936	3,13	НОРМА
3	106	134	НТГ	106	0,921	1,01	НТГ
4	88	115	НОРМА	88	0,922	1,49	НТГ
5	70	87	НОРМА	70	0,931	1,55	НОРМА
6	88	99	НОРМА	88	0,949	3,06	НОРМА
7	80	124	НОРМА	80	0,928	1,30	НТГ
8	88	88	НОРМА	88	0,991	2,30	НОРМА
9	81	96	НОРМА	81	0,958	1,91	НОРМА
10	88	92	НОРМА	88	0,958	2,19	НОРМА

Таблица 7.7

Распределение 100 обследованных пациентов с экспертным диагнозом НТГ по диагнозам НОРМА и НТГ в действующей и предлагаемой новой системах диагностики СД и НТГ

Система диагностики	НОВАЯ (№ пациента с диагнозом)		
ВОЗ, 1985 года (№ пациента с диагнозом)		НОРМА	НТГ
	НОРМА	2, 5, 6, 8, 9, 10, 20, 21, 22, 25, 29, 32, 34, 37, 40, 41, 46, 50, 52, 55, 58, 62, 67, 69, 70, 73, 75, 78, 81, 83, 84, 87, 92, 93, 99	1, 4, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 24, 28, 33, 35, 36, 38, 43, 47, 59, 60, 61, 63, 65, 66, 68, 71, 72, 74, 76, 77, 79, 82, 85, 89, 90, 94, 96, 97
	НТГ	—	3, 17, 18, 19, 23, 26, 27, 30, 31, 39, 42, 44, 45, 48, 49, 51, 53, 54, 56, 57, 64, 80, 86, 88, 91, 95, 98, 100

Распределение численности диагнозов 100 обследованных пациентов с экспертным диагнозом НТГ по состояниям НОРМА и НТГ согласно действующей и новой системам диагностики СД и НТГ

Системы диагностики	Предлагаемая новая			Σ
	Диагноз	НОРМА	НТГ	
ВОЗ, 1985 года	НОРМА	35	37	72
	НТГ	0	28	28
Σ		35	65	100

Из табл. 7.8 следует также, что в группе из 100 пациентов с экспертным диагнозом НТГ эта латентная патология была обнаружена, следуя рекомендациям ВОЗ-85 в 28 случаях, а по новой методике – в 65 случаях, то есть более, чем в 2 раза чаще. Или, переходя к относительным частотам обнаружения НТГ по рекомендациям ВОЗ-85 и по новому методу, получаем, соответственно:

$$w_{ВОЗ} = 28/100 = 0,28 = 28 \% , \quad (7.1)$$

$$w_{нов} = 65/100 = 0,65 = 65 \% . \quad (7.2)$$

При этом диагноз НТГ, полученный по ВОЗ-85, всегда подтверждается и в новой системе диагностики, но наоборот – никогда. В подгруппе с НТГ по новой системе диагностика ВОЗ-85 обнаруживает его менее, чем в половине случаев. Соответственно условная частота обнаружения НТГ по ВОЗ-85 в подгруппе с этим диагнозом в новой системе диагностики составляет:

$$w_{ВОЗ/нов} = 28/65 = 0,4308 \approx 43,1 \% . \quad (7.3)$$

Полученные в выражениях (7.1), (7.2) относительные частоты являются выборочными точечными оценками генеральных относительных частот (статистических вероятностей $p_{ВОЗ}$ и $p_{нов}$)

обнаружения НТГ по соответствующим системам диагностики и свидетельствуют о превосходстве второго метода над первым в чувствительности.

Этот результат их диагностического различия следует считать статистически достоверным, то есть не случайным. Действительно, вероятность того, что в 100 испытаниях (установлении диагноза всех пациентов) исследуемая система диагностики даст диагноз НТГ 28 (65) раз, в предположении, что она функционирует случайным образом и диагнозы НОРМА и НТГ каждый раз принимаются равновероятно с вероятностями $\frac{1}{2}$, независимо от результатов остальных испытаний, по формуле Бернулли [109] равна, соответственно:

$$p_{100}(28) = \frac{100!}{28!72!} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{28} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{72} \quad \text{и} \quad p_{100}(65) = \frac{100!}{65!35!} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{65} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{35}.$$

Используя формулу Стирлинга $n! \approx n^n \cdot e^{-n} \cdot \sqrt{2\pi \cdot n}$ при $n \gg 1$ [243], окончательно получаем: $p_{100}(28) \approx p_{100}(65) \approx 3 \cdot 10^{-6}$.

Эти вероятности пренебрежимо малы, поэтому можно сделать вывод о том, что результаты обработки клинических данных (7.1), (7.2) не могут быть получены случайно и характеризуют рассматриваемые объективные формализованные системы диагностики СД по гликемическим данным ПТТГ.

Нахождение точных границ доверительных интервалов для величин $p_{ВОЗ}$ и $p_{нов}$ с заранее установленным уровнем достоверности в случае наблюдаемого в данной задаче биномиального закона распределения сопряжено с громоздкими вычислениями, которые можно упростить с помощью F -распределения Снедекора – Фишера [33]. Таким способом по методике работы [33] были найдены точные границы 99 % доверительного интервала для вероятности p обнаружения НТГ (нижняя p_n и верхняя p_v границы) $p_n < p < p_v$ для обеих систем диагностики:

$$17,2\% < p_{ВОЗ}^{0,99} < 42,7\%, \quad 51,5\% < p_{нов}^{0,99} < 77,2\%. \quad (7.4)$$

Эти неравенства с непересекающимися интервалами означают, что с вероятностью 99 % можно утверждать, что новая система ранней диагностики СД2 достоверно превосходит систему ВОЗ-85 в возможности выявления НТГ. Можно показать, что это утверждение является справедливым и при уровне достоверности 99,9 % так как

$$14,8\% < p_{ВОЗ}^{0,999} < 44,6\%, \quad 48,7\% < p_{нов}^{0,999} < 79,0\%. \quad (7.5)$$

7.2.2. Дифференциальная диагностика состояний с НТГ

В табл. 7.9 приведены результаты дифференциальной диагностики по параметрам α и β новой системы диагностики СД2 для 72 пациентов из табл. В.2 для 100 пациентов с экспертным диагнозом НТГ и НОРМОЙ по ВОЗ-85. У остальных 28 из обследованных 100 пациентов с экспертным диагнозом НТГ он подтверждается и по ВОЗ-85.

Как было показано в предыдущем пункте, новый объективный метод диагностики состояний с НТГ достоверно позволяет их лучшее распознавание, чем следование рекомендациям ВОЗ-85, и уступает в этом субъективной экспертной диагностике опытного врача-эндокринолога. Однако, до сих пор не разрешенная, остро стоящая медико-социальная проблема ранней диагностики СД2 состоит не только и даже не в столько в своевременном выявлении состояния с НТГ. Значительно актуальнее является потребность в проведении его дифференциальной диагностики с достоверным предсказанием его развития (возможности стабилизации, нормализации либо развития в явный СД2), то есть настоящей ранней диагностики латентного диабета, что пока не удается даже экспертам.

Сейчас эндокринолог на основе статистического анализа предшествующих случаев для нового пациента с НТГ может лишь равновероятно предсказать любой из этих исходов.

Возможность проведения дифференциальной диагностики подразумевает наличие нескольких физиологических параметров, описывающих множество состояний с НТГ, различные сочетания значений которых позволяют его разбиение на непересекающиеся подмножества с соответствующим прогнозом развития диабета. Как известно, сами гликемические данные глюкозотолерантных тестов, даже ВТТГ, не говоря уже о ПТТГ, оказались непригодны для этой роли.

Возможно, что с помощью параметров предлагаемой физиологически адекватной модели динамики гликемии эту проблему удастся разрешить.

Таблица 7.9

Дифференцирование состояний 72 пациентов с экспертным диагнозом НТГ и НОРМОЙ (по ВОЗ-85) по значениям параметров α и β новой системы диагностики СД2

№	Диагноз по		№	Диагноз по		№	Диагноз по	
	α	β		α	β		α	β
1	НТГ	НОРМА	34	НОРМА	НОРМА	70	НОРМА	НОРМА
2	НОРМА	НОРМА	35	НОРМА	НТГ	71	НТГ	НОРМА
4	НОРМА	НТГ	36	НТГ	НОРМА	72	НТГ	НОРМА
5	НОРМА	НОРМА	37	НОРМА	НОРМА	73	НОРМА	НОРМА
6	НОРМА	НОРМА	38	НТГ	НОРМА	74	НОРМА	НТГ
7	НОРМА	НТГ	40	НОРМА	НОРМА	75	НОРМА	НОРМА
8	НОРМА	НОРМА	41	НОРМА	НОРМА	76	НТГ	НОРМА
9	НОРМА	НОРМА	43	НТГ	НОРМА	77	НОРМА	НТГ
10	НОРМА	НОРМА	46	НОРМА	НОРМА	78	НОРМА	НОРМА
11	НОРМА	НТГ	47	НТГ	НОРМА	79	НТГ	НОРМА
12	НТГ	НТГ	50	НОРМА	НОРМА	81	НОРМА	НОРМА
13	НОРМА	НТГ	52	НОРМА	НОРМА	82	НТГ	НОРМА
14	НТГ	НТГ	55	НОРМА	НОРМА	83	НОРМА	НОРМА
15	НТГ	НОРМА	58	НОРМА	НОРМА	84	НОРМА	НОРМА
16	НОРМА	НТГ	59	НТГ	НОРМА	85	НОРМА	НТГ
20	НОРМА	НОРМА	60	НТГ	НОРМА	87	НОРМА	НОРМА
21	НОРМА	НОРМА	61	НОРМА	НТГ	89	НОРМА	НТГ
22	НОРМА	НОРМА	62	НОРМА	НОРМА	90	НОРМА	НТГ
24	НОРМА	НТГ	63	НОРМА	НТГ	92	НОРМА	НОРМА
25	НОРМА	НОРМА	65	НТГ	НТГ	93	НОРМА	НОРМА
28	НОРМА	НТГ	66	НТГ	НОРМА	94	НТГ	НТГ
29	НОРМА	НОРМА	67	НОРМА	НОРМА	96	НОРМА	НТГ

32	НОРМА	НОРМА	68	НТГ	НОРМА	97	НОРМА	НТГ
33	НОРМА	НТГ	69	НОРМА	НОРМА	99	НОРМА	НОРМА

Параметр g_b повторяется в обеих системах диагностики: по рекомендациям ВОЗ-85 и новой. Поэтому различие в их чувствительности обнаружения НТГ обусловлено заменой параметра g_{120} на два новых $\alpha = \alpha_p$ и β при переходе от одной диагностической системы к другой.

Представляет интерес анализ повышенной дифференциальной чувствительности новой системы диагностики НТГ по параметрам α и β в случаях экспертного диагноза НТГ и НОРМЫ по рекомендациям ВОЗ-85. Для этого в табл. 7.10 приведено распределение дифференциальных диагнозов по четырем подгруппам (сочетание дифференциальных диагнозов НТГ и НОРМЫ по параметрам α и β) и в виде частот распределения – в табл. 7.11.

Таблица 7.10

Распределение 72 обследованных пациентов с экспертным диагнозом НТГ и НОРМОЙ по ВОЗ-85 по различным сочетаниям дифференциальных диагнозов по новым параметрам α и β

Порядковый № пациента с диагнозом		β	
		НОРМА	НТГ
α	НОРМА	2, 5, 6, 8, 9, 10, 20, 21, 22, 25, 29, 32, 34, 37, 40, 41, 46, 50, 52, 55, 58, 62, 67, 69, 70, 73, 75, 78, 81, 83, 84, 87, 92, 93, 99	4, 7, 11, 13, 16, 24, 28, 33, 35, 61, 63, 74, 77, 85, 89, 90, 96, 97
	НТГ	1, 15, 36, 38, 43, 47, 59, 60, 66, 68, 71, 72, 76, 79, 82	12, 14, 65, 94

Как легко видеть из данных табл. 7.11, параметр g_{120} более грубый, чем совокупность параметров α и β . Действительно, диагноз НОРМА по параметру g_{120} подтверждается по обоим параметрам α и β лишь примерно в трети

случаев. Остальным случаям НОРМЫ по g_{120} соответствуют очень редкие комбинации с НТГ по обоим параметрам и примерно поровну состояния с НОРМОЙ по одному из параметров. С другой стороны, диагноз НОРМА, полученный по обоим параметрам α и β всегда подтверждается и по параметру g_{120} .

Таблица 7.11

Распределение численности 72 пациентов из 100 обследованных с экспертным диагнозом НТГ и с НОРМОЙ по ВОЗ-85 по различным сочетаниям дифференциальных диагнозов по параметрам α и β

Диагноз по параметру		β		Σ
		НОРМА	НТГ	
α	НОРМА	35	18	53
	НТГ	15	4	19
Σ		50	22	72

Таким образом, установлено убедительное, статистически достоверное на уровне 0,999, преимущество предлагаемого нового объективного способа ранней диагностики СД2 над рекомендациями ВОЗ 1985 г. в возможности выявления НТГ по гликемическим данным ПТТГ при их компьютерной модельной обработке.

7.3. Другие практические приложения на основе предложенных математических моделей

Описанное в предыдущем подразделе успешное внедрение в медицинскую практику метода ранней диагностики СД2 на основе значений параметров математической модели динамики гликемии, индивидуализированной к обследуемому пациенту по гликемическим данным проведенного у него ПТТГ, обусловлено не столько его достоинствами, сколько технической и психологической готовностью эндокринологов к этому. Большое значение имело то, что этот тест

десятилетиями массово применялся во всех клинических лабораториях и продолжает проводиться, несмотря на последние рекомендации ВОЗ-99 по его упразднению, а также существовавшая неудовлетворенность медиков анализом его результатов. Поэтому внедрение нового, несомненно эффективного метода ранней диагностики СД2 не потребовало от эндокринологов проведения каких-либо новых для них процедур и дополнительных материальных затрат, за исключением компьютерной техники, которая уже стала привычной и в больницах. При этом новый метод компьютерной модельной обработки гликемических данных ПТТГ естественно вписался в текущую работу эндокринологической клиники.

Значительно сложнее обстоит дело с клиническими и медико-техническими приложениями остальных теоретических разработок на основе математического моделирования процессов углеводного обмена. В новых предложениях по диагностике это связано, как со сложностью внедрения в урологию и гастроэнтерологию ПТТГ, непривычного для специалистов в этих областях медицины, так и с отсутствием возможности точного измерения инсулинемии в клинических условиях, необходимого для углубления дифференциальной диагностики СД2.

По-видимому, наибольшие сложности для внедрения в клиническую практику имеет, несомненно, перспективный компьютерный метод расчета режимов инсулинотерапии СД. Это обусловлено в данном случае самым высшим уровнем использования математической модели и работы с ней по классификации, приведенной в подразделе А.1 Приложения работы, – уровнем применения модели для формирования управляющих воздействий в другом объекте. Тем более, что этим объектом является человек, и неизмеримо более высока степень ответственности за последствия ошибок, допущенных при инсулинотерапии, по сравнению с ранней диагностикой СД2. Поэтому естественны особая осторожность и консерватизм эндокринологов в вопросах инсулинотерапии. В связи с этим клиническому применению этого метода будет предшествовать большая работа по его привязке к конкретному пациенту и проверке в реальных условиях, которая сейчас только начинается.

В процессе перспективной разработки находится пока и одна из основных конечных целей всего комплекса проведенной научно-

исследовательской работы – создание биотехнической системы автоматизированной ранней диагностики СД2 и мальабсорбции.

7.3.1. Возможность исследования патологий реабсорбции глюкозы в почках

Несмотря на использование в урологии новейших достижений эндоскопии проблема ранней диагностики почечной недостаточности (патологий процессов фильтрации и реабсорбции) остается все еще актуальной в связи с отсутствием методов количественного исследования характеристик этих процессов в клинических условиях. За неимением в настоящее время других возможностей с этой целью проводят измерения содержания ингредиентов в моче. Однако эти количественные данные для исследуемых процессов имеют интегральный качественный характер и непригодны для проведения ранней диагностики почечной недостаточности.

Процессы фильтрации глюкозы в первичную мочу и ее реабсорбции обратно в кровь, исследование которых представляет интерес для урологии, являются одними из факторов, определяющих динамику гликемии. Ее физиологически адекватное описание с учетом этих процессов дает математическая модель динамики гликемии (5.38). Хотя основное внимание в настоящей работе уделено развитию компьютерных модельных методов исследования гормональных и энтеральных процессов, а также их патологий в предположении нормального функционирования почечных процессов, в принципе, возможно и обратное использование модели (5.38) для решения задач урологии.

Для определения числовых значений параметров модели (5.38), индивидуализированной для пациента, которые определяют глюкозурию и ее интенсивность, в предположении нормальной работы эндокринной системы и функции всасывания у него допустимо считать все остальные параметры модели, равными их значениям в норме: (5.16), (5.20).

7.3.2. Углубление уровня дифференциальной диагностики состояний с НТГ

По-видимому, полностью оценить потенциальные возможности предложенной математической модели динамики гликемии и основанного на ней способа ранней дифференциальной диагностики СД2 можно будет лишь после их многолетнего применения в клинической практике. Однако уже сейчас помимо их несомненных достоинств, отмеченных в предыдущем подразделе, очевидна и их определенная ограниченность. Она обусловлена интегральным характером модели (5.38), в которой факторы инсулиновой недостаточности и инсулиновой резистентности описываются совместно.

Известно, что первичным фактором возникновения СД2 является инсулинорезистентность тканей, которая постепенно развивается после 40 лет с той или иной интенсивностью практически у каждого человека. При этом со временем в результате хронического напряжения инсуляторного аппарата СД2 обычно осложняется инсулинонедостаточностью и поэтому начинает нуждаться в инсулинотерапии так же, как и СД1 изначально. Для определения этапа этого процесса, прогноза развития заболевания и оценки каких-либо терапевтических мер по его замедлению необходимо разграничение влияния на инсулинзависимую утилизацию глюкозы патологии в секреции инсулина поджелудочной железой и в инсулинорезистентности тканей.

Провести такую дифференциальную диагностику СД2 возможно на основе разработанной математической модели углеводного обмена (6.24) ((6.25)). В ней введены параметры λ , η , μ , ξ , описывающие отдельно возможную инсулинорезистентность и секрецию инсулина поджелудочной железой, связанные соотношениями (6.26) с интегральными параметрами α_v , β^- и γ модели динамики гликемии (5.38). При этом параметр λ , который можно назвать параметром чувствительности к инсулину, характеризует интенсивность инсулинзависимой утилизации глюкозы. Его уменьшение относительно нормального значения означает инсулинорезистентность тканей. Параметр η описывает стимуляцию секреции 1-й острой фазы секреции инсулина динамикой поступления в кровь экзогенной глюкозы. Параметры μ и ξ совместно характеризуют стимуляцию избыточной

гликемией второй фазы секреции инсулина, ее инерционной и безинерционной составляющих, соответственно.

Однако необходимая для проведения такого уровня дифференциальной диагностики индивидуализация модели углеводного обмена (6.25) нуждается в клинических данных помимо гликемии также и инсулинемии, что пока практически не возможно осуществить в клинических условиях.

7.3.3. Возможность диагностики патологий всасывания глюкозы в кишечнике

Хотя метод "сахарных нагрузок" для исследования функции всасывания глюкозы в кишечнике был предложен давно [20], он до сих пор не нашел применения в клинической гастроэнтерологической практике в связи с неумением выделения необходимой диагностической информации из гликемических данных [221]. Благодаря решению в настоящей работе задачи математического моделирования динамики гликемии с учетом как нейрогормональных, так и энтеральных факторов появилась возможность компьютерной модельной обработки клинических данных метода "сахарных нагрузок" и селекции из них вклада функции всасывания. В общем случае для этого необходимы гликемические данные ПТТГ и ВТТГ. Однако при отсутствии у пациента, обследуемого на мальабсорбцию, признаков патологий нейрогормональной системы регуляции гликемии можно, считая ее в норме, описывать ее набором справочных усредненных нормальных значений параметров (5.20) модели динамики гликемии (5.19) и ограничиться проведением только ПТТГ. При этом, как в общем, так и в отмеченном частом случае, появляется возможность наиболее объективно характеризовать состояние функции всасывания у пациента по ее виду и отклонению от усредненной справочной НОРМЫ, найденной ранее в пункте 5.3.1.

Для характеристики всасывания предлагается использовать максимальное значение его интенсивности у пациента в виде $j_{\max} = f_{\max}(t)$, которое практически совпадает с величиной $J = \min(A, B)$ и в НОРМЕ принимает значения $(20-40) \text{ мг} \% \cdot \text{мин}^{-1}$, а при мальабсорбции – меньше $15 \text{ мг} \% \cdot \text{мин}^{-1}$, в соответствии с

критериями предложенными в методе "сахарных нагрузок" [20]. Для получения безразмерного параметра интенсивности всасывания глюкозы ν , критерии для которого приведены в табл. 7.12, эта характеристика была нормирована на ее среднее нормальное значение $\nu = j_{\max} / f_{p \max N_{cp}}$, которое можно положить равным $f_{p \max N_{cp}} = 30 \text{ мг \%} \cdot \text{мин}^{-1}$.

В этой таблице приведены критерии диагностики известного метода "сахарных нагрузок" по параметру d_{\max} – максимальному подъему гликемической кривой ПТТГ относительно базального уровня гликемии (в мг \%) [20, 220, 221], а также выбранные в соответствии с ними критерии по новому параметру ν предлагаемого метода диагностики нарушений функции всасывания глюкозы в кишечнике, основанного на модельном компьютерном анализе гликемических данных ПТТГ.

Все известные многочисленные клинические данные ПТТГ были получены в эндокринологических, но не в гастроэнтерологических клиниках. Поэтому среди них отсутствуют клинические данные с мальабсорбцией, на которых можно было бы непосредственно продемонстрировать преимущества и достоинства предлагаемого компьютерного метода исследования функции всасывания глюкозы в кишечнике.

Таблица 7.12

Сравнение критериев методов "сахарных нагрузок" и нового для диагностики нарушений функции всасывания глюкозы в кишечнике

Диагноз	Методы диагностики	
	Сахарных нагрузок	Новый
	Параметр d_{\max}	Параметр ν
НОРМА	40 – 60	0,67 – 1,33
СЛАБОЕ НАРУШЕНИЕ	–	0,50 – 0,67
МАЛЬАБСОРБЦИЯ	< 30	< 0,50

Но даже априори, его возможности должны превосходить все известные предназначенные для этой цели методы, так как он оперирует характеристиками самой исследуемой функции всасывания глюкозы, является количественным и, по-видимому, даст возможность проводить тонкую дифференциацию состояний с ее нарушениями.

7.3.4. Разработка режимов инсулинотерапии СД

Компенсация СД у пациента означает длительную многосуточную нормализацию уровня глюкозы в его крови. Для решения этой задачи нужно знать суточный гликемический профиль больного при его обычном режиме питания до коррекции и его соответствующую нормальную гликемическую кривую, к которой следует приближаться при инсулинотерапии. Ввиду отсутствия сведений о нормальной гликемической кривой уже заболевшего пациента, ее можно смоделировать на основе справочных средних клинических данных, режима питания больного и математической модели динамики гликемии (5.16), (5.20), (5.38). Не имея надежных методов расчета режима инсулинотерапии и опасаясь ошибочной передозировки инсулина, которая может привести к скорому летальному исходу, эндокринологи вынуждены обычно ограничиться компенсацией гипергликемии лишь до уровня в 150 – 160 мг%, что соответствует СД легкой формы и обрекает пациента на поздние сосудистые и неврологические осложнения. В связи с этим за последние десятилетия традиционная инсулинотерапия практически не продвинулась в направлении решения проблемы достижения полной компенсации СД и предотвращения его поздних осложнений. Применение интенсивной инсулинотерапии с традиционными частыми инъекциями, носимых либо имплантируемых дозаторов [2, 11 – 13, 39, 48, 90 – 92, 108, 161, 167, 209, 211, 228, 235, 236, 242], а также использование новых высококачественных инсулинов [16, 77, 111, 180] существенно не изменило положения. Лечение по-прежнему опирается лишь на клинический опыт и врачебную интуицию. Поэтому давно уже стала очевидной необходимость внедрения в инсулинотерапию точных математических методов расчета с возможным надежным прогнозом применяемого лечения.

Для предотвращения поздних осложнений диабета и достижения полной компенсации СД у пациента на основе точных предварительных

компьютерных расчетов режима инсулинотерапии у него с использованием индивидуализированной к нему модели динамики гликемии (5.38) необходимо предварительно настроить эту модель (определить численные значения основных ее параметров). Для этого надо провести количественную диагностику системы регуляции уровня гликемии у него, то есть измерить гликемические данные его стандартного ПТТГ.

Например, для пациента с СД средней тяжести, для которого построена гликемическая кривая под номером 3 на рис. Б.2, их значения могут быть следующие, соответственно справочным гликемическим данным ПТТГ [99, 10, 102, 110] (5.20):

$$\begin{aligned} g_b = 200 \text{ мг\%}, \quad \alpha_p = 0,940, \quad \beta^- = 0,010 \text{ мин}^{-1}, \quad \gamma = 0,020 \text{ мин}^{-1}, \\ \beta^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}, \quad \tau = 36 \text{ мин}, \quad g^* = 170 \text{ мг\%}, \quad \delta = 0,040 \text{ мин}^{-1}. \end{aligned} \quad (7.6)$$

Далее надо снять достаточно подробный суточный гипергликемический профиль пациента при его обычном режиме питания до начала коррекции, например, приведенный на рис. Б.1 (кривая 3). Отсчет времени на рис. Б.1 начинается в 6 часов утра. По этому суточному гликемическому профилю следует подобрать значения параметров функции всасывания (5.14) уже индивидуализированной для пациента модели (5.38) со значениями основных параметров модели (7.6) так, чтобы она воспроизводила его. В случае пациента с суточным гликемическим профилем, изображенным на рис. Б.1 (кривая 3), получаются числовые значения (5.21) – (5.24) параметров функции всасывания (5.14), практически совпадающие для завтрака, обеда и ужина.

Затем надо определить соответствующую нормальную гликемическую кривую, к которой желательно приблизиться при инсулинотерапии, например, приведенную на рис. Б.1 (кривая 1). Ей соответствуют значения (5.20) основных параметров модели (5.38) и значения параметров (5.21) – (5.24) функции всасывания (5.14). Кроме того, необходимо еще провести клиническую пробу на восприимчивость пациента к тому виду и типу инсулина, который предполагается использовать, и определить для него значение параметра чувствительности λ (5.28). При коррекции гипергликемического уровня

пациента путем внутривенной инъекции инсулина, которую в клинической практике применяют лишь в экстренных неотложных случаях, используется инсулин короткого или среднего действия. Для определенности последующих рассуждений будем считать, что применяется инсулин короткого действия и у данного гипотетического пациента значение параметра чувствительности к нему составляет:

$$\lambda = 5 \cdot 10^{-3} \text{ мг} / \text{мкЕд}.$$

Численные эксперименты по инсулинотерапии СД, проведенные на моделях динамики гликемии (5.37), (5.38), показали, что на них можно эффективно имитировать реальные терапевтические процедуры с внутривенным введением инсулина. В частности, быстрое однократное понижение уровня гликемии за счет внутривенной инъекции инсулина (рис. 7.3) практически сразу приводит к возврату гипергликемии с осцилляционным эффектом (к повторной "рикошетной" гипергликемии, что известно в эндокринологии как эффект Сомоджи [21, 254]). Момент начала инъекции отмечен на оси времени стрелкой.

Представляет интерес, что при быстрой инъекции инсулина ее доза Δi и вызванная ею величина кратковременного понижения уровня гликемии Δg действительно связаны прямо пропорциональной зависимостью (5.27). В случае, представленном на рис. 7.3, $\Delta i = 65 \cdot 10^3 \text{ мкЕд}$ и $\Delta g = 325 \text{ мг}\%$.

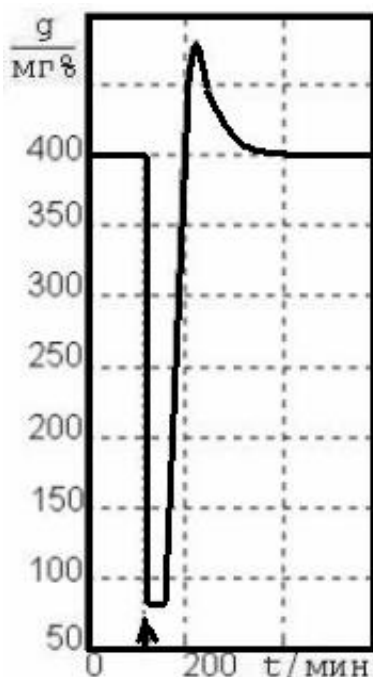


Рис. 7.3. Моделирование быстрого снижения уровня гликемии за счет внутривенной инъекции инсулина

Для достижения более-менее длительной нормализации уровня гликемии необходима, очевидно, целая серия таких однократных внутривенных инъекций инсулина.

При этом, хотя инъекции инсулина действительно эффективно локально понижают патологическую гипергликемическую кривую, добиться при этом не то, что совпадения скорректированной гликемической кривой с нормальной, но даже только их достаточной близости одновременно на всем их суточном протяжении, практически невозможно. К тому же компенсация СД у пациента означает длительную многосуточную нормализацию уровня глюкозы в его крови при ежедневно повторяющихся неизменных режимах питания и инсулинотерапии. Поэтому следует выработать разумный критерий качества проводимой компенсации СД.

По-видимому, следует считать достигнутую степень компенсации СД у пациента полной, если вся скорректированная его гликемическая кривая выходит на стационарный режим ежесуточного повторения и при этом находится в полосе между заданными минимальным и максимальным значениями для нормальной гликемической кривой в течение суток [21]:

$$(60 \leq g(t) \leq 135)_{мг\%}, \quad (7.7)$$

где $60_{мг\%}$ – нижняя граница нормы натощак, $135_{мг\%}$ – верхняя граница постпрандиальной гипергликемии в норме. Это гарантирует пациента от развития смертельно опасных поздних сосудистых осложнений и скоротечной гипогликемической комы.

Как следует из проведенных численных экспериментов, достигнуть такого результата с помощью только внутривенных инъекций инсулина практически невозможно. В качестве примера на рис. 7.4 показан результат коррекции патологической суточной гликемической кривой, приведенной ранее под номером 3 на рис. Б.1 Приложения (здесь она

обозначена номером 1), при введении 27 кратковременных инъекций инсулина длительностью по 1 минуте.

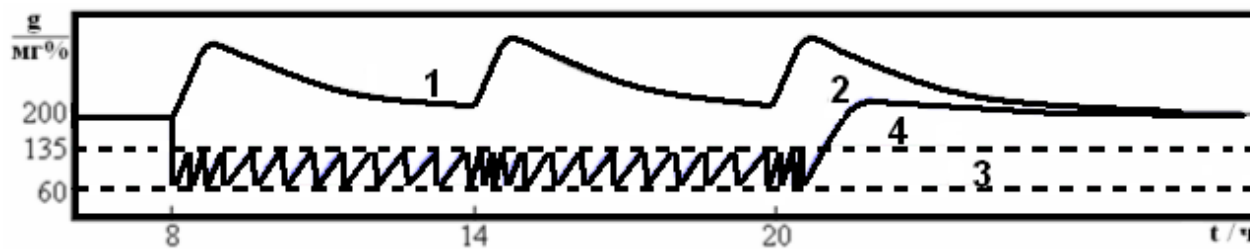


Рис. 7.4. Коррекция суточного гликемического профиля пациента внутривенными инъекциями инсулина

Номером 2 на рис. 7.4 обозначена скорректированная гликемическая кривая, 3 и 4 — соответственно нижняя (60 мг\%) и верхняя (135 мг\%) границы полосы допустимого скорректированного уровня гликемии для профилактики поздних сосудистых осложнений.

Моменты начала инъекций инсулина отмечены резким снижением уровня гликемии. Доза первой из них, произведенной одновременно с началом завтрака в 8 часов утра, составляет $28 \cdot 10^3$ мкЕд. Следующие инъекции с одинаковой дозой в по $16 \cdot 10^3$ мкЕд выполняются одна за другой с интервалами времени: 23, 17, 13, 36, 36, 37, 37, 37, 37, 37, 37, 16, 14, 13, 24, 36, 36, 37, 37, 37, 37, 36, 37, 16, 14 и 13 минут. Нетрудно видеть, что сгущение частоты одинаковых инъекций инсулина приходится на время завтрака, обеда и ужина пациента.

При этом величина однократной дозы инъекции инсулина определялась из тех соображений, что ее увеличение приводит к недопустимому гипогликемическому выходу скорректированной гликемической кривой за пределы выбранной "нормальной" полосы гликемических значений, а ее уменьшение — к нежелательному увеличению числа инъекций.

Разумеется, продемонстрированную на рис. 7.4 коррекцию патологической гликемической кривой больного СД за счет многочисленных инъекций инсулина нельзя признать приемлемой основой для компенсации у него диабета. Очевидно, что основная причина их многочисленности связана с компенсацией не

постпрандиальной гипергликемии, а стационарного гипергликемического базального уровня пациента. По-видимому, эту составляющую компенсации эффективнее производить не отдельными инъекциями инсулина, а постоянной фоновой его инфузией. Иными словами, наиболее эффективно нормализовать уровень гликемии у пациента с СД возможно лишь с помощью технического средства, которое называют автоматизированным дозатором инсулина [2, 11 – 13, 39, 48, 90 – 92, 108, 161, 167, 209, 211, 228, 235, 236, 242]. В качестве примера на рис. 7.5 представлен результат многосуточной нормализации уровня гликемии с помощью дозатора инсулина у пациента с СД, суточный гликемический профиль которого до коррекции приведен на рис. Б.1 Приложения (кривая 3).

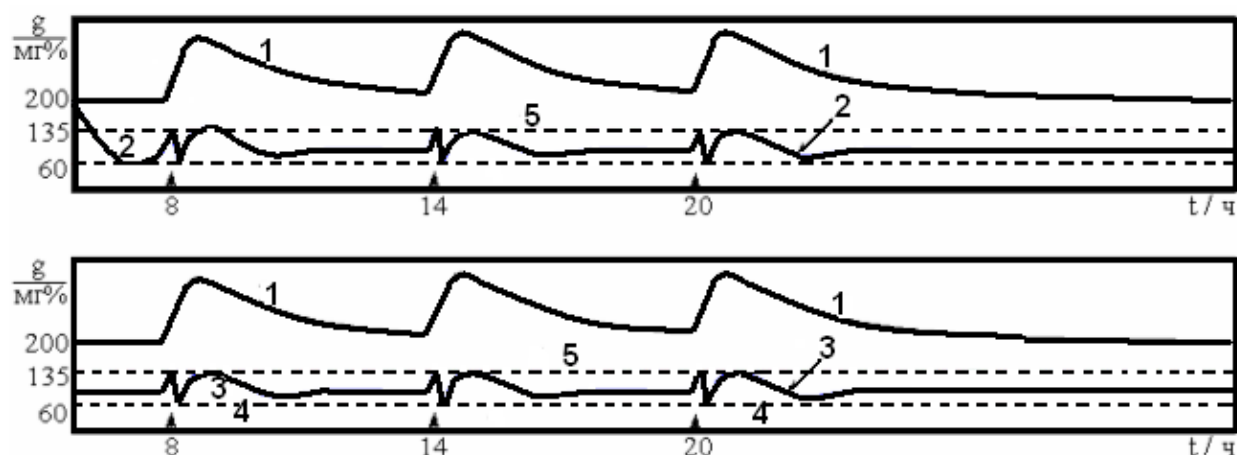


Рис. 7.5. Многосуточная нормализации уровня гликемии с помощью внутривенного дозатора инсулина

Здесь по оси времени отмечены моменты включения дополнительной инфузии инсулина постпрандиального назначения одновременно с приемом пищи на завтрак, обед и ужин. Цифрами обозначены: 1 – исходный гипергликемический суточный профиль пациента с СД средней тяжести до коррекции (кривая 3 на рис. Б.1); 2 – результат коррекции в течение первых суток; 3 – стационарно повторяющийся результат компенсации СД во все последующие сутки; 4 и 5 – соответственно нижняя (60 мг\%) и верхняя (135 мг\%) границы полосы допустимого скорректированного уровня гликемии для профилактики поздних сосудистых осложнений.

Очевидно, что такой дозатор может обеспечить суперпозицию стационарной фоновой и дополнительной кратковременной инфузии инсулина.

Компьютерные эксперименты с моделью дозатора показали, что за счет подбора интенсивности фоновой инфузии инсулина можно эффективно снизить естественный гипергликемический базальный уровень пациента g_b до любого заранее заданного искусственно скорректированного значения $(g_b)_{кор}$. В случае, представленном на рис.

7.5, фоновая инфузия инсулина равна $0,48 \cdot 10^3 \text{ мкЕд/мин}$. За счет подбора интенсивности, момента времени включения и длительности дополнительной инфузии инсулина эффективно корректируется патологически чрезмерная постпрандиальная гипергликемия. В данном случае дополнительная инфузия инсулина с интенсивностью $2,4 \cdot 10^3 \text{ мкЕд/мин}$ включается на 10 минут три раза в сутки соответственно приемам пищи, отставая от их начала на 16 минут.

Представляют интерес суточные дозы инсулина, введенного в фоновом режиме, в ударном режиме, и их общая суточная доза: $691,2 \cdot 10^3 \text{ мкЕд}$, $72 \cdot 10^3 \text{ мкЕд}$ и $763,2 \cdot 10^3 \text{ мкЕд}$ или в процентах: 90,6 %, 9,4 %, 100 %.

Необходимо заметить, что эти результаты отличаются от рекомендаций приведенных в работе [92], где предлагается в фоновом режиме всегда вводить лишь одну четверть всей суточной дозы инсулина, а оставшееся его количество распределять между его введениями перед тремя приемами пищи. Эти рекомендации, по-видимому, были эмпирически получены для одного частного случая патологической гипергликемии и не обладают такой универсальностью, как полагают их авторы. Действительно, как следует из проведенного анализа, при коррекции патологической гликемической кривой интенсивность $(di/dt)_{фон}$ и суточная доза инсулина, вводимого в фоновом режиме, определяются только статической характеристикой состояния системы регуляции уровня гликемии у пациента g_b , вернее прямо пропорциональны отклонению $\Delta g_b = g_b - (g_b)_{кор}$ ее значения от формируемого "базального" значения $(g_b)_{кор}$:

$$\Delta g_b = \theta \cdot (di/dt)_{\text{фон.}} \quad (7.8)$$

с коэффициентом пропорциональности $\theta = 0,227 \text{ мин} \cdot \text{мг}\% / \text{мкЕд}$. По формуле (7.8) можно подсчитать, что указанное в работе [92] соотношение между фоновой и ударными дозами инсулина для коррекции базальной гипергликемии с соблюдением указанного ранее критерия нормализации (7.7) соответствует ее суточному снижению лишь на 8 мг%. При этом доза и интенсивность введения инсулина в ударном режиме зависят от динамических характеристик состояния системы регуляции уровня гликемии у пациента и от его режима питания, но не от статической характеристики g_b .

Таким образом, предлагаемый компьютерный способ расчета режима коррекции гликемического профиля больного СД для его нормализации на основе индивидуализированной для него математической модели динамики гликемии (5.37) или (5.38) позволяет просто и эффективно получить необходимый результат. Этот метод может быть непосредственно применен в клинической практике для более точного и надежного расчета дозы внутривенной инъекции инсулина и ожидаемого гипогликемического эффекта в неотложных случаях гипергликемической комы. Метод может быть использован также при индивидуальной настройке автоматизированного дозатора инсулина.

В перспективе этот метод возможно распространить на разработку режима дополнительной инсулинотерапии для пациента, который до этого уже получал лечение, но оно оказалось недостаточным. При этом целесообразно проводить ПТТГ и снимать суточный гликемический профиль у него, не отменяя прежний режим терапии. В этом случае возникает сложная проблема моделирования у пациента динамики гликемии с предварительной терапией, осложненная незнанием объективных характеристик его системы регуляции углеводного обмена и неизвестной его чувствительностью к применяемым препаратам. Возможно также обобщение предложенного компьютерного метода расчета режима инсулинотерапии на традиционно применяемую в клинической практике схему с подкожными инъекциями инсулина.

При традиционной инсулинотерапии применяются все три вида инсулина (табл. 5.1), однако с разной целью. Инсулины среднего и

длительного действия, создавая фоновую инфузию при замедленном рассасывании из подкожного депо, подобно внутривенному дозатору, предназначены для коррекции базальной гипергликемии. Инсулин короткого действия используют для сдерживания в нормальных пределах постпрандиальной гипергликемии. В настоящее время наилучшими характеристиками среди инсулинов длительного (базального) действия обладает ГЛАРГИН [16, 21, 77, 111, 180]. Пересчет этих характеристик на значения параметров функции рассасывания из подкожного депо (5.36) дает: $\kappa = 4 \text{ ч}$, $G = 20 \text{ ч}$. Из инсулинов короткого (быстрого) действия постпрандиального назначения самыми эффективными являются ХУМАЛОНГ и АСПАРТ [16], для которых $G = 2 \text{ ч}$, $\kappa = 1$ и $0,5 \text{ ч}$, соответственно. Следует заметить, что помимо мало распространенных в настоящее время имплантируемых внутривенных дозаторов инсулина [228] применяют также и подкожные карманные дозаторы инсулина, которые имитируют комбинацию инъекций инсулинов фонового и постпрандиального назначения [92]. Поэтому выводы, полученные при разработке режимов традиционной инсулинотерапии, могут быть использованы и при настройке работы подкожных дозаторов инсулина.

В качестве примера расчета режима традиционной инсулинотерапии на рис. 7.6 представлен результат многосуточной нормализации уровня гликемии. Здесь цифрами обозначены: 1 – исходный гипергликемический суточный профиль пациента с СД средней тяжести до коррекции (кривая 3 на рис. Б.1); 2 – стационарно повторяющийся результат компенсации СД, начиная со вторых суток, при однократных вечерних инъекциях инсулина базального действия и трех инъекциях одновременно с каждым приемом пищи инсулина постпрандиального назначения; 3 и 4 – соответственно нижняя (60 мг\%) и верхняя (135 мг\%) границы полосы допустимого скорректированного уровня гликемии для профилактики поздних сосудистых осложнений.

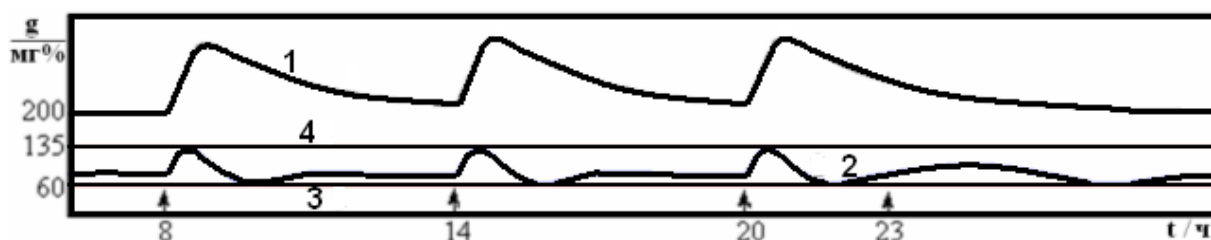


Рис. 7.6. Многосуточная нормализации уровня гликемии подкожными инъекциями в отмеченные моменты времени при традиционной интенсивной инсулинотерапии

Скорректированная кривая 2 на рис. 7.6 достигается при однократных в 23 часа в течение каждых суток инъекциях инсулина ГЛАРГИН базального действия и трех инъекциях инсулина АСПАРТ постпрандиального назначения, вводимых одновременно с каждым приемом пищи (в 8, 14 и 20 часов), у пациента с СД, суточный гликемический профиль которого до коррекции приведен на этом же рисунке (при условии, что индивидуальное значение параметра λ (5.28) у пациента составляет $\lambda = 5 \cdot 10^{-3} \text{ мг} \cdot (\text{мкЕд})^{-1}$).

Однократная абсолютная доза инсулина ГЛАРГИН при этом составляет 40,82 Ед, три одинаковые последовательные дозы инсулина АСПАРТ – по 5,8 Ед. Такая схема инъекций инсулина широко применяется в клинике под названием интенсивной инсулинотерапии. При проведении численных модельных экспериментов была выяснена величина суточной дозы инсулина Δi при индивидуальном значении чувствительности к нему $\lambda = (2-5) \cdot 10^{-3} \text{ мг} / \text{мкЕд}$, необходимая для нормализации различных гипергликемических базальных состояний пациента с исходного значения g_b до значения $(g_b)_{cor}$ после коррекции (табл. 7.13), и найденные по этим данным значения параметра k из формулы (5.32). Значения гликемии приведены в табл. 7.13 в мг%, доза инсулина – в Ед).

Анализ данных этой таблицы подтверждает ранее эмпирически установленное соотношение (5.31) между величинами $(\Delta g)_{cym}$ и $(\Delta i)_{cym}$, причем оно является следствием закона (5.28).

Таблица 7.13

Результаты модельных экспериментов по проверке линейного закона П. Форша (5.31) снижения уровня базальной гипергликемии

g_b	100	200	300	400
$(g_b)_{cor}$	68,19	88,62	95,44	95,44
Δg_b	31,81	111,38	204,56	304,56
$(\Delta i)_{\lambda=5}$ $((\Delta i)_{\lambda=2})$	10,08 (25,20)	35,28 (88,20)	64,80 (162,00)	96,48 (241,20)
$k_{\lambda=5}$ $(k_{\lambda=2})$	0,317 (0,792)	0,317 (0,792)	0,317 (0,792)	0,317 (0,792)

При этом установлено значение параметра k для пациентов с чувствительностью к инсулину $\lambda = 5 \cdot 10^{-3} \text{ мг/мкЕд}$: $k_{\lambda=5} \approx 0,32 \text{ Ед/мг\%}$ и при $\lambda = 2 \cdot 10^{-3} \text{ мг/мкЕд}$ – $k_{\lambda=2} \approx 0,79 \text{ Ед/мг\%}$. То есть, индивидуальное для каждого пациента значение параметра k в законе (5.31) изменяется в пределах $k = (0,32 - 0,79) \text{ Ед/мг\%}$, уточняющих формулу (5.32). Таким образом, установлена взаимосвязь и получено уточнение двух эмпирических законов (5.28), (5.31), на которых в настоящее время основан подбор режимов инсулинотерапии на самом пациенте в клинике.

Предложенный метод расчета режимов инсулинотерапии СД был реализован в виде программного модуля. Он позволяет заранее предсказать результаты выбранного режима инсулинотерапии, ускорить его подбор, улучшить качество компенсации СД и, следовательно, предотвратить поздние сосудистые осложнения диабета у пациента. Возможность проведения точных предварительных расчетов инсулинотерапии должна повысить уверенность врача в его рекомендациях и в безопасности достижения нормогликемии. В дальнейшем на основе этого метода можно разработать конкретные практические рекомендации по оптимальному подбору режимов инсулинотерапии для достаточной компенсации СД с гарантией недопустимости гипогликемических состояний. Однако, несмотря на актуальность и большое медико-социальное значение этой теоретически решенной задачи инсулинотерапии, работа по непосредственному внедрению ее результатов в клиническую практику только начинается.

7.4. Выводы по седьмому разделу

В этом разделе продемонстрирована эффективность проведенной и возможной в перспективе практической реализации основных научных результатов работы, которые можно сформулировать в виде следующих выводов:

1. Разработанный метод объективной диагностики НТГ на основе компьютерной модельной обработки гликемических данных пациента, реализованный в виде автоматизированного программного модуля, статистически достоверно превосходит рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения в возможности распознавания этой патологии более, чем в 2 раза и уже используется в медицинских учреждениях Украины.

2. Новый метод диагностики НТГ отличается возможностью дифференцировать это гетерогенное состояние в соответствии с различными комбинациями значений введенных диагностических параметров с целью выделения из него латентного диабета.

3. Разработана методика объективной количественной диагностики латентных форм нарушений функции всасывания глюкозы в кишечнике по ее значениям, определяемым при компьютерной модельной обработке гликемических данных пациента.

4. Разработана компьютерная модельная методика расчетов режимов инсулинотерапии СД, позволяющая достигнуть полной компенсации гипергликемии с предотвращением гипогликемии, внедрение которой сократит клинические исследования на самом пациенте, заменив их соответствующими быстрыми компьютерными вычислениями на индивидуализированной для него математической модели. Это сократит время нахождения пациента в стационаре и повысит производительность работы врача-эндокринолога.

Содержание

Введение.....	.3
Раздел 1. Проблема математического моделирования сложных гомеостатических систем с недостаточной структурированностью для возможности их детального описания.....	.5
1.1. Аналитический и целостный подходы к математическому моделированию сложных динамических систем, обладающих свойством гомеостатичности.....	6
1.1.1. Аналитический и целостный подходы к математическому моделированию.....	6
1.1.2. Свойство саморегуляции систем различной природы.....	10
1.1.3. Гомеостаз.....	11
1.2. Методы математического моделирования сложных систем.....	14
1.2.1. Краткая характеристика этапов математического моделирования сложных систем.....	14
1.2.2. Структурная идентификация модели сложной системы.....	15
1.2.3. Параметрическая идентификация модели.....	18
1.3. Достижения и проблемы в практической реализации методов математического моделирования гомеостатических систем.....	19
1.3.1. Общее состояние проблемы.....	19
1.3.2. Математическое моделирование физиологических и экологических гомеостатических систем.....	21
1.3.3. Факторы исключительности физиологической системы регуляции углеводного обмена.....	23
1.3.4. Математическое моделирование гомеостатической физиологической системы регуляции углеводного обмена.....	25
1.4. Выводы и постановка задачи исследования.....	30
Раздел 2. Функционально-структурный подход к математическому моделированию гомеостатических систем.....	31
2.1. Сущность функционально-структурного подхода к математическому моделированию гомеостатических систем.....	31
2.1.1. Система регуляции углеводного обмена, как типичный пример гомеостатической системы.....	31
2.1.2. Функционально-структурный и кибернетический подходы к математическому моделированию.....	33
	35

2.1.3. Общие принципы математического моделирования гомеостатических саморегуляций.....	37
2.1.4. Параметры и критерии адекватности математической модели гомеостатической системы.....	43
2.2. Формальное моделирование динамики гомеостатически саморегулируемой переменной.....	43
2.2.1. Возможности формального математического описания начального участка переходного процесса гомеостатической саморегуляции.....	47
2.2.2. Формальное описание осцилляций кривой гомеостатической саморегуляции.....	53
2.2.3. Исследование природы осцилляций гомеостатических саморегуляций.....	54
2.3. Структурная идентификация математической модели гомеостатической саморегуляции.....	57
2.3.1. Формальное моделирование гомеостатической системы саморегуляции.....	67
2.3.2. Вывод математического уравнения гомеостатической саморегуляции.....	68
.....	71
2.4. Выводы по второму разделу	74
Раздел 3. Развитие аналитических методов исследования уравнений математических моделей гомеостатических систем.....	79
3.1. Новое обобщение формулы интегрирования по частям.....	86
3.2. Аналитическое решение системы двух обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений 1-го порядка.....	87
3.3. Аналитическое решение дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом.....	87
3.4. Обобщенное уравнение Вольтерра 2-го рода и его аналитическое решение.....	91
3.5. Выводы по третьему разделу.....	
Раздел 4. Численные методы исследования модели гомеостатической саморегуляции.....	95
	100

4.1. Численно-аналитическое решение дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом.....	
4.2. Исследование погрешности разностной схемы при повышении степени интерполяционного многочлена.....	
4.3. Численные эксперименты с математической моделью гомеостатической саморегуляции.....	
4.4. Параметрическая идентификация математической модели гомеостатической саморегуляции.....	
4.4.1. Исследование формы гиперповерхности целевой функции и выяснение границ области ее уномодальности.....	101
4.4.2. Демонстрация сходимости процесса минимизации целевой функции методом покоординатного спуска.....	105
4.4.3. Минимизация целевой функции градиентным методом, автоматизация этого процесса в виде программного модуля...	106
4.4.4. Проведение дополнительной параметрической идентификации математической модели гомеостатической саморегуляции с целью проверки ее адекватности.....	110 112
4.5. Выводы по четвертому разделу.....	113
Раздел 5. Математическая модель динамики гликемии.....	
5.1. Предварительные этапы математического моделирования системы регуляции углеводного обмена.....	113
5.1.1. Стратегия поэтапного решения задачи математического моделирования системы регуляции углеводного обмена.....	113
5.1.2. Концептуальная модель системы регуляции углеводного обмена.....	115
5.1.3. Выбор адекватного математического аппарата для описания гомеостатической системы регуляции углеводного обмена...	119 121
5.1.4. Модель динамики гликемии.....	123
5.2. Повышение физиологической адекватности математической модели динамики гликемии.....	123
5.2.1. Выделение вклада в регуляцию динамики гликемии контррегуляторных гормонов и глюкозурии.....	127
5.2.2. Физиологически содержательная модель динамики гликемии	134

5.2.3. Численный анализ и параметрическая идентификация математической модели динамики гликемии.....	
5.3. Учет энтеральных факторов при математическом моделировании динамики гликемии в случае пероральной глюкозной нагрузки.....	135
5.3.1. Реконструкция вида функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента по гликемическим данным проведенных у него ПТТГ и ВТТГ.....	144
5.3.2. Параметрическая идентификация математической модели динамики гликемии по клиническим данным ПТТГ.....	147
5.3.3. Численные исследования математической модели динамики гликемии при проведении ПТТГ.....	
5.4. Математическое моделирование гипогликемического эффекта поступления в кровь экзогенного инсулина.....	149
5.4.1. Учет в математической модели динамики гликемии влияния поступления в кровь экзогенного инсулина путем внутривенной инъекции	149
5.4.2. Математическое моделирование влияния на динамику гликемии поступления в кровь экзогенного инсулина путем подкожной (внутримышечной) инъекции и его рассасывания из депо.....	153 156
5.5. Выводы по пятому разделу.....	
Раздел 6. Обобщение математической модели динамики гликемии при углублении ее структуризации.....	158 159
6.1. Математическое моделирование процессов всасывания глюкозы в кишечнике.....	159
6.1.1. Структурная идентификация математической модели всасывания глюкозы в кишечнике.....	164
6.1.2. Параметрическая идентификация математической модели всасывания глюкозы в кишечнике.....	165 169
6.1.3. Численный анализ модели всасывания глюкозы, ее интерпретация.....	174

.....	174
6.2. Математическая модель гомеостаза инсулинемии.....	
6.3. Математическая модель углеводного обмена.....	181
6.3.1. Структурная идентификация математической модели углеводного обмена.....	186
6.3.2. Параметрическая идентификация математической модели углеводного обмена.....	187
6.4. Выводы по шестому разделу.....	188
Раздел 7. Практическая реализация математического моделирования гомеостатической системы углеводного обмена.....	189
7.1. Новый способ ранней диагностики СД2 методами компьютерного математического моделирования на основе данных глюкозотолерантных тестов.....	190
7.1.1. Минимизация объема клинических испытаний на пациенте без снижения качества идентификации модели и диагностических рекомендаций.....	197
7.1.2. Компьютерно-модельная ранняя диагностика СД2 (диагностика НТГ) на основе данных ВТТГ.....	201
7.1.3. Компьютерно-модельная ранняя диагностика СД2 (диагностика НТГ) на основе данных ПТТГ.....	207
7.2. Проверка эффективности нового метода ранней диагностики СД (диагностики НТГ), ее достоверность.....	210
7.2.1. Выяснение эффективности и достоверности обнаружения НТГ по рекомендациям ВОЗ 1985 г и по новому методу.....	211
7.2.2. Дифференциальная диагностика состояний с НТГ.....	212
7.3. Другие практические приложения на основе предложенных математических моделей.....	213
7.3.1. Возможность исследования патологий реабсорбции глюкозы в почках.....	215
7.3.2. Углубление уровня дифференциальной диагностики состояний с НТГ.....	226
7.3.3. Возможность диагностики патологий всасывания	227

глюкозы	В	288
кишечнике.....		317
7.3.4. Разработка режимов инсулинотерапии СД.....		
7.4. Выводы по седьмому разделу		322
Заключение.....		
Список использованной литературы.....		
Приложения.....		
Приложение А. Обзор по математическому моделированию сложных гомеостатических систем.....		
Приложение Б. Физиологическая система регуляции углеводного обмена. Актуальность применения математики в медицине		
Приложение В. Клинические и экспериментальные данные.....		
Приложение Г. Перечень условных сокращений, терминов и обозначений.....		